

**Les marqueurs de chromosomes
chez les schizophrènes et la recherche
du linkage entre ces caractères
et la schizophrénie par la
méthode de Penrose**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Jean CONSTANTINIDIS

THESSALONIKI (Grèce)

Thèse N° 2571

GENÈVE
ÉDITIONS MÉDECINE ET HYGIÈNE
1958

**Les marqueurs de chromosomes
chez les schizophrènes et la recherche
du linkage entre ces caractères
et la schizophrénie par la
méthode de Penrose**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Jean CONSTANTINIDIS

THESSALONIKI (Grèce)



Thèse N° 2571

**GENÈVE
ÉDITIONS MÉDECINE ET HYGIÈNE
1958**

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur G. Garrone, chargé E.R. du cours clinique de psychiatrie, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 30 avril 1958.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2571

Τὸς Γονεῖς μου
Γιὰ τὴν Ἀγάπην τὸς
τὴν Πίστην τὸς
τὴν Μεγάλην τὸς ἀνταπάρνησιν

A LA MEMOIRE DE MON MAITRE,

LE PROFESSEUR FERDINAND MOREL

QUI A INSPIRE CETTE THESE.

Que Monsieur le Docteur Gaston Garrone veuille trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance et nos sentiments de gratitude pour avoir bien voulu diriger cette thèse en suivant notre travail avec une constante amabilité et en nous faisant bénéficier de ses grandes connaissances.

Nos remerciements s'adressent également à MM. les Docteurs S. Mutrux et P. Schifferli pour leur aide précieuse.

Nous remercions Monsieur le Docteur D. Klein, chargé de cours et chef du service de génétique humaine, d'avoir bien voulu contrôler la partie génétique de notre travail.

Nous remercions Monsieur le Professeur A. Linder, directeur du Service de Statistique Mathématique de l'Université de Genève, qui a bien voulu nous aider pour l'interprétation mathématique de nos résultats, ainsi que Mlle J. Courtois qui s'est aimablement chargée des calculs mathématiques de cette thèse.

Nous remercions Monsieur le Docteur R. Fischer, directeur du Centre de Transfusion, et Mlle J. Romieux qui ont bien voulu s'occuper de la recherche de groupes types et facteurs sanguins de nos sujets.

Travail de la Clinique Universitaire de Psychiatrie Bel-Air, Genève
Directeur : Professeur F. Morel †

LES MARQUEURS DE CHROMOSOMES CHEZ LES SCHIZOPHRÈNES ET LA RECHERCHE DU LINKAGE ENTRE CES CARACTÈRES ET LA SCHIZOPHRÉNIE PAR LA MÉTHODE DE PENROSE

par Jean K. CONSTANTINIDIS

INTRODUCTION

PARMI les innombrables problèmes que la schizophrénie pose encore, celui de son étiologie est un des plus importants. Si l'on peut actuellement admettre qu'il s'agit d'une maladie héréditaire, on ignore presque tout de son mode de transmission et des conditions nécessaires à sa manifestation.

C'est pour essayer d'apporter une contribution aux études faites dans ce domaine que nous avons entrepris ce travail. Pour cela, il nous a paru intéressant de rechercher s'il existe des relations, c'est-à-dire des linkages entre la schizophrénie et des caractères héréditaires certains, et si des caractères dont la nature génétique est prouvée, se répartissent chez les schizophrènes de la même façon que chez les sujets normaux. Si un caractère rare chez les gens normaux est fréquent chez les schizophrènes, ou vice-versa, on peut se demander s'il y a une relation entre celui-ci et la schizophrénie. Et d'autre part, si l'on pouvait démontrer l'existence d'un linkage entre la schizophrénie et un caractère certainement localisé sur un chromosome, on apporterait une indication indirecte sur les relations entre la schizophrénie et ce chromosome.

Il est évident qu'une telle recherche présente des difficultés considérables et que l'interprétation des résultats est délicate et demande une prudence extrême. C'est pourquoi nous avons toujours eu recours aux méthodes de la statistique pour leur donner la signification la plus précise. De cette manière, ces résultats gardent une valeur objective qui les rend susceptibles d'être utilisés lors de recherches ultérieures.

I. GÉNÉTIQUE DE LA SCHIZOPHRÉNIE

Plusieurs auteurs se sont attachés à l'hypothèse de l'hérédité de la schizophrénie et de nombreux travaux ont été élaborés. Citons les noms de BARRETT, BLEULER, ESSEN-MÖLLER, KALLMANN, LUXEMBURGER, PARKER, PATZIG, RÜDIN, SJÖGREN, SLATER, WIMMER, etc.

Ces recherches apportent des indications de plus en plus valables pour une transmission héréditaire de la schizophrénie, mais le mode de transmission génétique reste encore inconnu. De plus, la polymorphie clinique de la maladie vient encore compliquer la tâche en rendant l'étude statistique ardue.

A) INDICATIONS EN FAVEUR D'UNE HÉRÉDITÉ DE LA SCHIZOPHRÉNIE

Des affections psychotiques nombreuses sont souvent observées dans les antécédents ou dans les fratries des schizophrènes. Par exemple, parmi nos 36 fratries, 8 ont deux membres schizophrènes, deux en ont trois, et une quatre. Cela constitue une présomption en faveur d'une transmission héréditaire de la schizophrénie. Mais étant donné la grande fréquence de la maladie et, d'autre part, l'absence de cas connus de maladie mentale dans les familles de nombreux schizophrènes, la valeur de cette indication peut être discutée.

L'indication la plus importante provient des travaux faits sur les jumeaux schizophrènes. De nombreux auteurs ont confirmé par des statistiques que la concordance pour la schizophrénie est beaucoup plus fréquente chez les jumeaux univitellins que chez les bivitellins. Les jumeaux bivitellins, au point de vue génétique, ne sont rien de plus que deux frères, alors que les univitellins, parce que provenant de la même cellule, ont exactement la même charge héréditaire et les mêmes chromosomes porteurs des mêmes gènes.

Cette similitude héréditaire est cause de la grande fréquence de concordance chez les jumeaux univitellins; nous devons donc attribuer la schizophrénie à un facteur particulier se trouvant sur les chromosomes; des facteurs extérieurs, avant ou après l'accouchement, auraient pu avoir une certaine action, mais cette dernière n'aurait aucune raison d'être très différente chez les vrais ou les faux jumeaux. D'autre part, un pourcentage identique de concordance a été observé par KALLMANN chez des jumeaux univitellins élevés séparément. Nous citons ci-dessous les chiffres obtenus par cinq auteurs sur la fréquence de la concordance de la schizophrénie chez les jumeaux uni- et bi-vitellins (voir tableau 1).

Le fait que la fréquence de la concordance chez les univitellins n'est pas de 100 pour cent bien que le « gène » existe chez ceux-ci à 100 pour cent, est expliqué par la notion de la pénétrance du gène, qui peut être plus ou moins forte, et par la notion de la résistance au déclenchement clinique de la maladie (KALLMANN).

Nom de l'auteur	Année de l'observ.	Nombre de paires		Fréquence de concordance %	
		Bivitellins	Univitellins	Bivitellins	Univitellins
Luxemburger	1930	60	21	3,3	66,6
Rosanoff et coll.	1934	101	41	14,9	68,3
Essen-Möller	1941	24	7	16,7	71,4
Slater	1951	115	41	14,0	76,0
Kallmann	1952	685	268	14,5	86,2

Tableau 1 - Fréquence de la concordance de la schizophrénie chez des jumeaux uni- et bivitellins.

B) HYPOTHÈSES SUR LE MODE DE TRANSMISSION GÉNÉTIQUE

En matière d'hérédité orthodoxe, on accepte deux modes de transmission différents, le récessif et le dominant; dans le premier, il faut que les deux chromosomes de la paire soient marqués pour que la maladie apparaisse cliniquement (homozygote); si un seul chromosome est marqué, l'individu sera porteur du gène, mais sain (hétérozygote). Pour qu'un individu devienne malade, il faut que les deux parents soient au moins porteurs. Dans le mode dominant, un seul chromosome marqué suffit à donner la maladie; dans ce cas, il n'y a pas de porteurs, mais la maladie est toujours apparente cliniquement.

Nous allons constater que pour conserver l'hypothèse de l'hérédité de la schizophrénie, il faut sortir les conceptions sur l'hérédité d'un cadre aussi rigide.

1) *La possibilité d'un mode récessif*: comme nous l'avons dit, pour que la maladie apparaisse, il faut que le père et la mère soient au moins porteurs du gène maladif, d'où une plus grande fréquence dans les mariages consanguins. Chez les parents des schizophrènes, on trouve dans 5,7 pour cent des cas la consanguinité (KALLMANN). Par exemple, dans l'arbre généalogique de la fratrie N° 14 de notre série, l'individu III/1 est schizophrène; ses parents sont cousins germains apparemment sains, mais très probablement porteurs, puisque leur tante commune I/3 est schizoïde. Mais la maladie ne se déclenche pas chaque fois que l'individu est porteur de deux gènes tarés. En effet, la fréquence de la concordance chez les jumeaux univitellins n'est pas de 100 pour cent. KALLMANN, pour expliquer ce fait, accepte l'expressivité plus ou moins grande du gène et la résistance plus ou moins importante de l'individu envers le gène maladif. On peut alors avoir les possibilités suivantes :

Homozygote avec faible résistance = schizophrénie grave.

Homozygote avec résistance modérée = schizophrénie moins grave.

Homozygote avec résistance marquée = psychose schizoïde.

Homozygote avec résistance très forte = normal.

Hétérozygote avec faible résistance = psychose schizoïde.

Hétérozygote avec résistance modérée = normal.

Suivant cette conception, en matière d'hérédité récessive, on accepte la possibilité d'un homozygote qui reste normal à cause d'une résistance très forte, ainsi que celle d'un hétérozygote qui devient malade à cause d'une faible résistance. Si cette résistance est aussi conditionnée par des facteurs non génétiques, on pourra expliquer la faible discordance observée chez les jumeaux vrais, dont les différences ne peuvent être dues qu'à des facteurs non génétiques. En acceptant cette conception, on pourrait expliquer la rareté de la schizophrénie chez le père et la mère d'un schizophrène : ils peuvent être aussi bien homozygotes avec forte résistance qu'hétérozygotes avec résistance modérée.

Dans l'arbre généalogique de notre fratrie N° 7, on voit qu'à la troisième génération il y a une fratrie de huit membres (2, 3, 4, 6, 8, 9, 10 et 12) dont deux sont des schizophrènes (3 et 12), ce qui représente le quart (probablement homozygotes); deux sont normaux (4 et 10), ce qui représente également le quart (probablement homozygotes sains); des quatre qui restent, trois sont des schizoïdes (6, 8 et 9) et le membre III/2 est apparemment sain, mais donne naissance à une fille schizoïde (IV/2). On peut alors considérer ces quatre frères comme des hétérozygotes représentant la moitié. Ce sont exactement les proportions qu'on attend dans la transmission d'une maladie récessive. Le père de cette fratrie, II/10, est schizoïde, probablement hétérozygote; la mère, apparemment saine, doit être aussi supposée hétérozygote pour expliquer la fréquence des malades chez ses enfants.

Mais les exemples où les lois de l'hérédité s'appliquent d'une façon aussi démonstrative sont rares. Ainsi, dans l'arbre généalogique de la fratrie N° 1 de notre série, il y a, à la quatrième génération, une fratrie de dix membres dont quatre sont schizophrènes. Le père et la mère ne sont pas malades. On ne trouve dans les antécédents héréditaires qu'une demi-sœur du père qui soit schizophrène. Les cas où les pourcentages ne suivent pas les lois de l'hérédité récessive sont les plus fréquents (voir aussi d'autres arbres généalogiques).

2) *La possibilité d'un mode dominant* : c'est KOLLER, en 1939, qui a avancé l'hypothèse d'une transmission dominante pour la schizophrénie après avoir examiné les parents de plusieurs schizophrènes.

Comme nous l'avons dit, un seul chromosome marqué devrait déclencher la

maladie. Alors, chaque schizophrène ayant, d'après ce mode, un chromosome marqué - pris de ses parents - devrait avoir au moins un de ses parents malade, mais ce n'est pas souvent le cas. Il est évident qu'ici entre encore en ligne de compte le facteur de la fertilité des schizophrènes.

D'autre part, les enfants d'un schizophrène devraient être malades, suivant les règles de l'hérédité dominante, mais cela n'est pas très fréquent. Pour accepter une transmission dominante, il faut de nouveau faire intervenir le facteur de la pénétrance : l'un des parents d'un schizophrène porterait toujours un gène pathologique, mais la pénétrance serait faible et souvent la maladie n'apparaîtrait pas. De même, chez les enfants d'un schizophrène, si l'on ne trouve pas la fréquence dictée par les lois de l'hérédité, cela serait dû à la faible pénétrance.

Il est évident que la conception de l'hérédité dominante est aussi hypothétique que celle de l'hérédité récessive. En réalité, il n'y a pas une grande différence entre ces deux hypothèses : du moment qu'un gène récessif tout seul peut donner la maladie à cause d'une faible résistance, qu'une paire de gènes récessifs peut ne pas la donner à cause d'une grande résistance et qu'un gène dominant reste inoffensif à cause d'une faible pénétrance, la dominance et la récessivité perdent le sens qu'elles avaient en hérédité classique.

Si la schizophrénie est réellement une maladie héréditaire dominante ou récessive, alors que sa transmission et son apparence clinique ne suivent pas les lois de l'hérédité, la tâche du statisticien devient ardue. En faisant la statistique des fratries de schizophrènes, on mettra parmi les non malades des personnes qui, génétiquement, le sont, ce qui risque d'être la source d'erreurs nombreuses.

3) *Possibilité d'une hérédité polygénique.* Déjà en 1916, RÜDIN a émis l'hypothèse qu'il existe plusieurs gènes pour la schizophrénie. On peut supposer l'existence d'une série de gènes localisés sur un ou plusieurs chromosomes. Il est possible que des gènes normaux ou pathologiques, localisés sur d'autres chromosomes, jouent un rôle facilitateur ou inhibiteur.

C) LA FRÉQUENCE DES SCHIZOPHRÈNES, DES HÉTÉROZYGOTES ET DU « GÈNE » DE LA SCHIZOPHRÉNIE

Si on admet l'existence d'un gène récessif pour la schizophrénie et qu'on ne tienne pas compte de la pénétrance, on peut calculer la fréquence de ce gène et des hétérozygotes d'après celle des schizophrènes considérés comme des homozygotes. Le rapport hétérozygote-homozygote est d'autant

plus grand que l'affection est rare. Par exemple, l'albinisme en Europe a une fréquence de 0,0001; la fréquence du gène est de $\sqrt{0,0001} = 0,01$; la fréquence des porteurs $2p(1-p) = 0,02$ et le rapport $0,02/0,0001 = 200$ (NEEL).

La fréquence pour la schizophrénie est de 0,01, la fréquence du gène 0,1, la fréquence des hétérozygotes de 0,18 et le rapport égal à 18. Mais ces chiffres doivent être utilisés avec prudence, vu que la pénétrance n'est pas de 100 pour cent et la récessivité non absolue.

SLATER, en se basant sur le 5,7 pour cent des schizophrènes naissant de mariages consanguins et en utilisant la formule de Dahlberg, trouve une fréquence théorique pour le «gène» de la schizophrénie égale seulement à 0,008554. Il devrait donc y avoir à peu près 125 gènes autosomaux récessifs différents pour la schizophrénie.

D) LA DÉMENCE PRÉCOCE ET LA PSYCHOSE HALLUCINATOIRE. FORMES DE LA MÊME MALADIE GÉNÉTIQUE

La démence précoce et la psychose hallucinatoire chronique ont des manifestations cliniques assez différentes. La démence précoce débute souvent chez les éphèbes ou jeunes adultes de préférence du sexe masculin (suivant certaines statistiques le nombre des jeunes femmes atteintes de démence précoce égale celui des hommes), alors que la psychose hallucinatoire chronique apparaît le plus souvent chez les femmes d'un certain âge. Les hallucinations sont plus fréquentes dans la psychose hallucinatoire chronique que dans la démence précoce; par contre, la catatonie, le négativisme, la conservation des attitudes sont des caractères fréquents dans la démence précoce. Pour admettre l'hypothèse que la psychose hallucinatoire chronique et la démence précoce sont dues à la même cause héréditaire (un ou plusieurs gènes), il faut pouvoir expliquer ces différences cliniques.

Nous pourrions suggérer l'hypothèse que, pour qu'un ou plusieurs gènes pathologiques provoquent cliniquement la maladie, un facteur déclenchant est indispensable. Dans les maladies qui suivent régulièrement les lois de l'hérédité, il suffit que ce «facteur déclenchant» soit très faible, et il en existe toujours un. Mais dans les maladies telles que la schizophrénie, ce facteur déclenchant doit être particulièrement fort. Ce déclenchement peut être conditionné par des facteurs du milieu intérieur, digestifs, neuro-végétatifs, endocriniens, etc., ou du milieu extérieur. Par exemple, l'adolescence qui est une période critique au point de vue endocrinologique chez l'homme, coïncide souvent avec l'apparition de l'hébétéphrénie. Chez la femme, au contraire, un grand bouleversement endocrinologique apparaît à la ménopause, et c'est souvent le moment de l'apparition de la psychose hallucinatoire chronique.

Les différences entre les manifestations cliniques de la démence précoce et de la psychose hallucinatoire chronique peuvent être expliquées par la différence de l'âge et du sexe.

Le fait que souvent on trouve dans la même fratrie la démence précoce et la psychose hallucinatoire chronique parle en faveur d'une identité génétique. Par exemple, dans l'arbre généalogique de la fratrie N° 1, on voit que, dans la même fratrie, il y a trois membres qui sont atteints de démence précoce (IV/4, IV/6 et IV/16) et un de psychose hallucinatoire chronique (IV/10).

II. CARACTÈRES PATHOLOGIQUES ET NORMAUX FRÉQUENTS DANS LA SCHIZOPHRÉNIE

Quand des caractères normaux ou pathologiques accompagnent souvent une maladie, on peut penser que ceux-ci sont liés à l'affection. Cette liaison n'est pas toujours de la même nature :

1) Les caractères en question peuvent n'être que des manifestations de l'affection.

2) Ils peuvent être des caractères héréditaires localisés sur le même chromosome que l'affection héréditaire, c'est-à-dire liés par linkage.

3) Il est enfin possible qu'ils soient des caractères de nature héréditaire indispensables pour que la maladie puisse se déclencher; les deux seront alors toujours associés, sans être liés par un linkage.

Plusieurs auteurs ont trouvé des particularités pathologiques et normales accompagnant la schizophrénie; leur présence est souvent nettement plus grande que dans la population normale ou dans d'autres affections.

Déjà en 1902, DIDE et CHENAIS ont noté de l'éosinophilie dans la catatonie et les autres formes de la démence précoce; plus tard HEILEMANN, l'a confirmée. Mais l'origine de ce caractère pathologique dans la schizophrénie et la nature de sa liaison intime avec la maladie ne sont pas bien connues.

PLATTNER, en 1932, a fait à Zurich une étude somatologique et anthropologique sur 100 schizophrènes mâles. Il a montré que la forme du corps et la fréquence des types asthénique, athlétique et pycnique ne différaient pas de celles des gens normaux. Mais il a trouvé chez ces malades plusieurs anomalies structurélles et des signes de dégénérescence.

BETZ, en 1942, a examiné 193 schizophrènes à Maryland. Elle a remarqué que leur taille moyenne est plus petite que chez les normaux; elle a aussi

noté que le type asthénique est plus fréquent, tandis que le pycnique l'est moins chez les schizophrènes que chez les normaux.

Citons encore les noms de BOWMAN et RAYMOND, de REES, de KLINE et OPPENHEIM. POLL, en 1935, a trouvé que chez les schizophrènes la fréquence des différentes formes des empreintes digitales n'est pas la même que chez les gens normaux.

On sait depuis longtemps que la tuberculose et la mortalité due à cette maladie sont plus fréquentes et plus graves chez les schizophrènes que chez les autres malades mentaux et la population en général. Il a aussi été démontré que la mortalité due à la tuberculose est élevée, non seulement chez les schizophrènes, mais aussi chez leurs frères, sœurs et enfants (KALLMANN). Cette observation concorde avec la conception exposée plus haut suivant laquelle des sujets sont porteurs de l'affection héréditaire, sans que la maladie clinique soit déclenchée. La fréquence de ces porteurs sains doit être théoriquement plus grande dans la parenté proche des schizophrènes. Si le « gène » de la schizophrénie diminue la résistance à la tuberculose et augmente la mortalité due à cette maladie, cela se produira aussi bien chez les schizophrènes que chez leurs parents sains, mais porteurs.

De nombreux auteurs ont cherché des troubles du métabolisme et des changements dans les humeurs chez les schizophrènes ; par exemple QUASTEL et WALES ont mis en évidence une diminution de la capacité de sécrétion de l'acide hippurique ; VOLDET, GARRONE et SCHIFFERLI ont cherché des modifications du test de Quick à l'acide hippurique et des épreuves protidiques sériques spécifiques dans les psychoses ; les mêmes auteurs ont testé l'élimination urinaire des hormones stéroïdes chez les schizophrènes. MUTRUX et GLASSON ont étudié les cholinestérases du sang et du LCR dans les différents syndromes psychiatriques. Citons encore les travaux de GEORGI et FELS, de BLEULER et coll., de HOAGLAND, de HOSKINS et SLEEPER, de MCCARTNEY, de LINGJAERDE, de HEMPHILL et REISS, etc.

La relation entre ces troubles du métabolisme, les autres éléments pathologiques exposés plus haut et la schizophrénie, n'est pas bien établie. La valeur de ces troubles pour le diagnostic et le pronostic de la maladie serait différente si on avait affaire à des résultats de la maladie ou des caractères associés à la maladie. Si on accepte une cause héréditaire pour la schizophrénie, il faut aussi penser à une relation génétique entre elle et ces caractères. En effet, si l'hypothèse que la schizophrénie est due à une cause héréditaire est une réalité, il doit y avoir un gène au moins de cette maladie localisé sur un chromosome. Or, sur un chromosome il n'y a pas un seul gène, mais plusieurs dont chacun correspond à un caractère héréditaire. Les caractères héréditaires localisés sur le même chromosome se transmettent d'une génération à l'autre suivant les lois du linkage, c'est-à-dire comme un ensemble. Ils peuvent se séparer par le crossing-over qui est d'autant plus

fréquent que les caractères en question sont localisés loin l'un de l'autre dans le chromosome. Il est évident que s'il existe un gène pour la schizophrénie (dû à une mutation pathologique) localisé sur un chromosome, il faudrait théoriquement que les autres caractères se trouvant sur ce chromosome se transmettent avec la schizophrénie suivant les lois du linkage. Théoriquement, ces caractères devraient être présents chez tous les schizophrènes et les porteurs sains. Le crossing-over, en séparant les caractères chromosomiques entre eux, donnera un certain nombre de schizophrènes et des porteurs ne possédant pas ces caractères.

La grande difficulté consiste à trouver ces caractères liés en linkage avec la schizophrénie. Si le chromosome muté ne porte que des caractères difficilement testables et peu évidents, cette entreprise sera d'autant plus ardue. Mais s'il s'agit d'un chromosome riche en caractères somatiques et humoraux évidents, on arrivera, par une recherche statistique minutieuse, à trouver la liaison entre ces caractères et la maladie.

Notre recherche est divisée en deux parties: la première est l'étude des fréquences que certains caractères héréditaires normaux présentent chez les schizophrènes comparativement à celles qu'on trouve chez les gens normaux (chapitre III). La deuxième partie est la recherche du linkage entre la schizophrénie et ces caractères héréditaires par la méthode de Penrose, après examen des fratries des schizophrènes (chapitres IV et V). Malheureusement, le nombre des caractères héréditaires dont nous disposons comme marqueurs de chromosomes étant très limité, il est probable qu'aucun d'entre eux ne se trouve sur le chromosome supposé de la schizophrénie. Si nous avons entrepris ce travail, c'était dans l'espoir que, même s'il ne donnait pas de résultats positifs, il pourrait être utilisé pour une recherche semblable chez un nombre plus important de malades et avec un nombre beaucoup plus élevé de marqueurs. Nous verrons plus loin que nos espoirs n'ont pas été totalement déçus.

III. LES MARQUEURS DE CHROMOSOMES, MÉTHODE DE RECHERCHE ET APPLICATION À L'ÉTUDE DES SCHIZOPHRÈNES

A) GÉNÉRALITÉS

Les marqueurs de chromosomes sont des caractères somatiques et humoraux normaux dont l'hérédité est établie et pour lesquels nous avons le droit d'accepter une localisation chromosomique.

L'étude de ces marqueurs a un grand intérêt en génétique humaine du fait

qu'on peut les utiliser comme points de repère. Chez un polyhybride comme l'homme, il est très difficile de repérer des caractères héréditaires certains, vu le grand nombre des chromosomes et des caractères qui donne une grosse diversité de types. Chez la drosophile, qui possède seulement quatre paires de chromosomes, on est arrivé à localiser presque tous les caractères de cette mouche sur ses chromosomes. Chez l'homme, on est arrivé à une ébauche de carte chromosomique pour les chromosomes X et Y, mais nous en sommes très loin en ce qui concerne les autosomes. Nous connaissons un petit nombre de caractères héréditaires (c'est-à-dire les marqueurs) qui sont localisés sur les autosomes, mais la localisation exacte nous échappe.

Sur les autosomes sont localisés non seulement les gènes des caractères normaux, mais aussi ceux des caractères pathologiques et les gènes des maladies héréditaires. Ces gènes sont dus à des mutations chromosomiques. Ainsi, sur le même chromosome, nous avons des gènes correspondant à des caractères normaux et des gènes correspondant à des caractères pathologiques ou maladies héréditaires. Alors la maladie en question et les caractères héréditaires normaux localisés sur le même chromosome vont se transmettre comme un ensemble suivant les lois du linkage. Il est évident que ces caractères seront très fréquents chez les malades en question. La connaissance des fréquences des marqueurs de chromosomes dans les différents groupes de maladies héréditaires et la découverte de linkages entre ces maladies et les marqueurs nous permettront de regrouper les maladies héréditaires en des groupes chromosomiques. D'ailleurs, la découverte d'un linkage entre une maladie supposée héréditaire et un marqueur serait une preuve de la transmission héréditaire de la maladie en question.

Dans ce travail, la maladie supposée héréditaire est la schizophrénie et les marqueurs de chromosomes recherchés et utilisés sont les suivants :

Le sexe : les hommes sont marqués par ♂ et les femmes par ♀.

Les caractères sanguins : l'hérédité des groupes types et des facteurs sanguins est depuis longtemps établie et plusieurs recherches génétiques portant entre autres sur la transmission héréditaire et le linkage ont été faites. Parmi les auteurs qui se sont occupés de ces questions, citons les noms de BERNSTEIN, WIENER et SNYDER.

Nous avons recherché systématiquement les groupes ABO, les facteurs MN et le Rhésus avec ses sous-groupes. Sur nos tableaux nous marquons la présence de chaque antigène A, B, M, N avec la lettre correspondante, et leur absence avec un trait. Pour le Rhésus, il existe des tests indiquant la présence des antigènes C, c, D et E, mais pas celle de d et e ; pour cette raison les hétérozygotes Dd et Ee ne peuvent pas être distingués des homozygotes DD et EE.

P.T.C. : c'est la sensibilité gustative à la phénylthiocarbamide. Certains individus perçoivent son goût amer, d'autres pas. La faculté de percevoir ce goût amer est un caractère héréditaire dont SNYDER a établi le mode de transmission : la perception de ce goût amer constitue un caractère dominant sur l'absence de toute perception.

Nous avons utilisé une solution aqueuse saturée de P.T.C. Le test consistait à imbiber un fragment de papier buvard avec cette solution et à le poser sur la langue du sujet. Nous avons marqué avec le signe + les sujets qui percevaient un goût amer et désagréable et avec le signe - ceux qui ne percevaient rien du tout.

Pilosité digitale : la présence de poils à la deuxième phalange a été utilisée comme un caractère héréditaire servant à la recherche du linkage par BURKS et WYANDT, puis par BOYD, KLOEPFER et TAILLARD. On trouve facilement ces poils en examinant à la loupe la deuxième phalange de tous les doigts. En général, on groupe les cas en 5 classes, selon la présence de follicules pileux sur 0, 1, 2, 3 ou 4 doigts. Nous avons groupé nos cas en 2 classes seulement : ceux qui portent des poils sur la deuxième phalange d'un ou plusieurs doigts sont marqués avec +, ceux qui n'en ont point sont marqués avec -. D'après DANFORTH, c'est cette absence totale de poils à la deuxième phalange qui est le caractère récessif.

Forme des cheveux : KLOEPFER classe la forme des cheveux en trois groupes : droits, ondulés et bouclés. Nous les avons classés comme TAILLARD en deux groupes : cheveux frisés marqués avec + et cheveux plats marqués avec -. Le mode de transmission de ce caractère n'est pas tout à fait clair, mais il paraît que le type droit est récessif avec deux allèles dominants, l'ondulé et le bouclé.

Teinte des cheveux : en général, on identifie la teinte des cheveux en la comparant à une échelle standard qui comporte cinq groupes : blonds, brun clair, bruns, brun foncé et noirs. Nous avons dû nous contenter de classer la teinte des cheveux en deux groupes seulement : les cheveux foncés, que nous marquons avec +, et les cheveux clairs, que nous marquons avec -.

Lobule de l'oreille : en se basant sur l'angle que fait le bord du lobule avec la peau de la joue, KLOEPFER divise ce caractère en trois groupes. Nous les avons classés avec TAILLARD en deux groupes, les uns libres (+), les autres soudés (-).

Taille de l'oreille : la recherche de ce caractère utilisé pour la première fois par KLOEPFER est malheureusement basée sur l'estimation subjective de l'examineur. Nous avons classé la taille de l'oreille en deux groupes : grande taille (+) et petite taille (-).

Position du pavillon : ce caractère héréditaire a été aussi mis en évidence par KLOEPFER. On le recherche en regardant la tête par derrière et en notant la plus ou moins grande distance qui sépare le pavillon de l'oreille du crâne.

Nous avons classé les oreilles en deux groupes: oreilles collées (+) et oreilles décollées (-).

Yeux bleus: La présence des yeux bleus est marquée avec (+) et l'absence avec (-). Malgré un nombre très important de travaux, le mode de transmission de la couleur des yeux reste encore obscur. Il paraît qu'il existe un gène récessif autosomique pour la couleur bleue; mais d'autres gènes, dont un au moins est lié au sexe, entrent en jeu.

Le tourbillon: la façon dont les cheveux s'implantent sur l'occiput a été utilisée comme marqueur de chromosome par KLOEPFER. Certains individus ont un tourbillon qui tourne dans le sens des aiguilles d'une montre (tourbillon droit), nous les marquons avec (+); d'autres ont un tourbillon qui tourne dans le sens opposé (tourbillon gauche) ou dans les deux sens, nous les avons marqués avec (-).

Cheveux roux: la présence de ce caractère est marquée avec (+) et l'absence avec (-).

Le curling: (enroulement de la langue). KLOEPFER classe ses sujets en trois groupes: ceux qui peuvent relever les bords de leur langue suffisamment pour la transformer en un véritable tube fermé; ceux qui peuvent les relever seulement pour en faire une sorte de gouttière et ceux qui ne peuvent pas du tout les relever. Nous avons classé, comme TAILLARD, nos sujets en deux groupes seulement: les curling (+), qui correspondent aux groupes 1 et 2 de KLOEPFER, et les curling (-), qui correspondent au troisième groupe de KLOEPFER. La capacité de relever les bords de la langue est, pour STURTEVANT, le caractère dominant.

La longueur des doigts: on recherche ce caractère en demandant au sujet d'étendre ses doigts le plus possible; on examine alors la longueur relative entre l'index et l'annulaire.

Nous avons marqué avec (+) les cas où l'annulaire est plus long que l'index, forme qui est considérée comme dominante, et avec (-) les cas où l'index est plus long que l'annulaire, forme qui est considérée comme récessive.

Handedness: les droitiers sont marqués avec (+) et les gauchers avec (-).

B) APPLICATION À L'ÉTUDE DES SCHIZOPHRÈNES

130 malades atteints de schizophrénie ont été étudiés. 80 sont du type démence précoce et 50 du type psychose hallucinatoire chronique. Un certain nombre d'entre eux avaient été examinés quelques années auparavant par d'autres médecins, mais nous avons vérifié en partie leurs constatations.

Nous avons cherché les marqueurs de chromosomes chez ces 130 malades en suivant les méthodes décrites plus haut. Malheureusement quelques-uns des tests qui demandent la collaboration du patient, comme le curling et la sensibilité à la P.T.C., ont été inapplicables chez certains malades atteints d'une forte catatonie et de négativisme. De même pour quelques sujets chauves ou à chevelure clairsemée, on ne peut pas se prononcer sur le tourbillon. C'est pour ces raisons qu'il y a quelques lacunes dans nos tableaux.

Il est intéressant de comparer la fréquence de ces caractères chez les schizophrènes à celle de la population normale. Si certains de ces caractères sont parfois plus ou moins fréquents chez les malades que chez les normaux, on peut soupçonner une relation entre ces caractères et la maladie.

Bien que nous considérions la démence précoce et la psychose hallucinatoire comme une seule maladie, nous avons cherché si les marqueurs de chromosomes se distribuent ou non de la même façon dans ces deux groupes.

Les tableaux suivants montrent les résultats de l'examen de 130 schizophrènes dont les 80 premiers sont des démences précoces (tableau 2) et les 50 suivants des psychoses hallucinatoires chroniques (tableau 3). Vient ensuite le tableau comparatif des fréquences des caractères étudiés chez les schizophrènes (divisés en démences précoces et psychoses hallucinatoires chroniques) et chez les gens normaux (tableau 4). Les chiffres des fréquences pour ces derniers proviennent de MOULLEC pour les groupes, types et facteurs sanguins; il s'agit de moyennes trouvées dans la population suisse. Les fréquences, pour les autres marqueurs, ont été empruntées à TAILLARD. Cet auteur genevois a examiné les marqueurs de chromosomes de 92 écoliers de Genève pour chercher les possibilités de linkage entre ces caractères. Nous avons préféré utiliser ce matériel pour les comparaisons puisqu'il appartient à la même population que la plupart de nos malades. Malheureusement, pour quelques caractères, TAILLARD considère des états intermédiaires et non pas, comme nous, deux seuls, positif et négatif, si bien que nous avons dû faire abstraction des chiffres intermédiaires pour nos comparaisons. Mais plus loin, dans la discussion de nos résultats, nous rapportons des chiffres de fréquences trouvées par d'autres auteurs, ce qui facilite nos comparaisons et renforce leur valeur.

Interprétation de nos résultats.

Le sexe: dans une population normale, le chiffre théorique de 50 pour cent de garçons et de 50 pour cent de filles est rarement observé. Dans les statistiques des grands nombres, en général, il y a une légère prédominance du sexe mâle. (A Genève, c'est le sexe féminin qui prédomine d'une façon assez marquée.) Chez les schizophrènes, ce sont par contre les femmes qui, nettement, prédominent sur les hommes; les psychoses hallucinatoires chroniques, entre autres, apparaissent presque exclusivement, chez des femmes.

Tableau 2 - Application des marqueurs de chromosomes à l'étude des schizophrènes: a) les déments précoces (80 malades).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
N° du malade	Sexe	Groupe		Type		Rhésus			PTC	Pilosité digitale	Forme des cheveux	Teinte des cheveux	Lobule de l'oreille	Taille de l'oreille	Position du pavillon	Yeux bleus	Tourbillon	Cheveux roux	Curling	Longueur des doigts	Handedness
		A	B	M	N	Cc	Dd	Ee													
1	♂	-	-	-	N	Cc	Dd	ee	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+
2	♀	A	-	M	N	cc	d	e	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-
3	♀	-	-	M	N	Cc	D	E	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+
4	♀	A	-	M	N	Cc	D	E	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+
5	♀	-	-	M	N	cc	d	e	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+
6	♀	A	-	M	N	Cc	D	E	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+
7	♀	-	-	M	-	Cc	D	E	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+
8	♀	A	-	M	N	cc	D	E	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+
9	♂	-	-	M	N	Cc	D	E	-	+	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+
10	♀	A	-	M	N	cc	d	e	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+
11	♂	-	-	M	N	Cc	D	E	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+
12	♀	A	-	-	N	Cc	D	E	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+
13	♀	-	-	M	-	Cc	D	E	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	+	+	+
14	♀	A	B	-	N	Cc	D	E	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
15	♂	A	-	M	-	Cc	D	E	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+
16	♂	-	-	M	N	Cc	D	E	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+
17	♀	-	B	M	-	cc	d	e	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+
18	♀	-	-	-	N	Cc	D	E	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+
19	♂	-	-	M	-	Cc	D	E	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+
20	♂	A	-	M	N	Cc	D	E	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+
21	♀	-	B	-	N	cc	d	e	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+
22	♂	-	-	M	N	CC	D	E	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
23	♀	-	B	M	N	CC	D	E	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+
24	♂	-	B	M	-	Cc	D	E	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+
25	♂	-	-	M	N	CC	D	E	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+
26	♀	A	-	M	N	cc	d	e	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+
27	♀	-	-	-	N	CC	D	E	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+
28	♀	-	-	-	N	CC	D	E	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+
29	♂	A	-	M	N	Cc	D	E	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+
30	♀	A	-	-	N	Cc	D	E	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+
31	♂	A	-	M	N	Cc	d	e	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+
32	♀	A	-	M	-	cc	d	e	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+
33	♂	-	-	M	N	cc	D	E	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+
34	♀	A	-	-	N	cc	D	E	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+
35	♀	-	-	N	CC	D	D	E	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
36	♀	A	B	-	N	cC	D	E	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+
37	♂	A	-	-	N	cc	d	E	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+
38	♂	A	-	M	N	cc	D	E	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+
39	♂	A	-	M	N	cc	d	E	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+
40	♀	A	-	M	N	cc	d	E	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+
41	♀	-	-	M	N	CC	D	E	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+
42	♀	A	-	-	N	Cc	D	E	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+
43	♀	A	-	-	N	Cc	D	E	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+
44	♂	-	-	M	N	Cc	D	E	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-
45	♂	-	-	M	N	cc	d	E	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+
46	♂	-	-	M	N	CC	D	E	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+
47	♂	-	-	M	-	cc	d	E	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	+
48	♂	-	B	M	N	Cc	D	E	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
49	♀	-	-	M	N	Cc	D	E	-	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+
50	♂	-	-	M	N	Cc	D	E	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+
51	♂	-	B	M	N	CC	D	E	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+
52	♀	-	B	-	N	cc	D	E	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+
53	♀	A	B	-	N	Cc	D	E	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+
54	♂	A	-	M	N	cc	D	E	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+
55	♂	A	-	M	N	Cc	D	E	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
56	♂	A	-	M	N	cc	d	E	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+
57	♂	A	-	M	N	Cc	D	E	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-
58	♀	A	-	M	N	cc	D	E	+	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+
59	♀	A	-	-	N	Cc	D	E	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+
60	♀	-	-	M	N	CC	D	E	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+
61	♀	A	-	M	N	Cc	D	E	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+
62	♀	-	-	M	N	CC	D	E	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+
63	♀	-	-	M	-	Cc	D	E	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+
64	♀	-	-	-	N	CC	D	E	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+
65	♀	A	-	-	N	Cc	D	E	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+
66	♀	-	B	M	-	cc	d	E	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+
67	♀	-	-	-	N	CC	D	E	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+
68	♀	-	-	M	-	cc	D	E	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+
69	♀	-	B	M	-	Cc	D	E	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+
70	♀	-	-	M	N	Cc	D	E	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+
71	♀	A	-	-	N	Cc	D	E	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
72	♀	-	-	M	N	cc	D	E	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+
73	♀	A	-	M	N	Cc	D	E	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+
74	♂	-	-	M	N	cc	d	E	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+
75	♀	A	-	-	N	CC	D	E	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
76	♂	A	-	M	N	cc	D	E	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+
77	♂	-	-	M	N	Cc	D	E	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+
78	♂	-	-	-	N	cc	d	E	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+
79	♀	A	-	M	N	Cc	D	E	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
80	♀	-	-	M	-	Cc	D	E	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22

Tableau 3 - Application des marqueurs de chromosomes à l'étude des schizophrènes: b) les psychoses hallucinatoires chroniques (50 malades).

N° du malade	Sexe	Groupe		Type		Rhésus			PTC	Pilosité digitale	Forme des cheveux	Teinte des cheveux	Lobule de l'oreille	Taille de l'oreille	Position du pavillon	Yeux bleus	Tourbillon	Cheveux roux	Curling	Longueur des doigts	Handedness
		A	B	M	N	Cc	Dd	Ee													
81	♀	-	-	-	N	cc	d	e	+	+	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	
82	♀	A	-	M	-	cc	d	e	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	
83	♀	-	-	M	N	cc	D	E	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	
84	♀	-	-	M	N	Cc	D	E	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	+	
85	♀	-	-	M	N	Cc	D	E	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	
86	♀	-	-	M	N	Cc	D	E	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	
87	♀	-	-	M	N		D		+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	
88	♀	A	-	M	N	Cc	D	e	-	+	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+	
89	♀	-	-	M	N	Cc	D	E	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	
90	♀	A	-	M	N	Cc	D	e	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+	+	
91	♀	-	B	-	N	Cc	D	e	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	
92	♀	-	-	M	-	Cc	D	e	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	
93	♂	-	-	-	N	Cc	D	e	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	
94	♀	A	-	M	N	Cc	D	e	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	
95	♀	-	B	-	N	Cc	D	e	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	
96	♂	A	-	-	N	Cc	D	e	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	
97	♀	-	-	M	N	cc	d	e	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	
98	♀	A	-	M	N	cc	d	e	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	
99	♂	-	-	M	N	Cc	D	E	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	
100	♀	A	-	M	-	Cc	D	e	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	
101	♀	A	-	M	N	Cc	D	e	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	
102	♀	-	B	-	N	cc	D	E	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	+	
103	♀	A	-	M	-	Cc	D	e	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	
104	♀	A	B	M	-	Cc	D	e	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	
105	♀	A	-	M	-	Cc	D	e	+	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	
106	♀	-	-	M	N	Cc	D	e	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	
107	♀	-	-	M	N	cc	D	E	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	+	+	
108	♀	-	-	M	N	cc	D	E	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+	+	

N° du malade	Sexe	Groupe		Type		Rhésus			PTC	Pilosité digitale	Forme des cheveux	Teinte des cheveux	Lobule de l'oreille	Taille de l'oreille	Position du pavillon	Yeux bleus	Tourbillon	Cheveux roux	Curling	Longueur des doigts	Handedness
		A	B	M	N	Cc	Dd	Ee													
109	♀	-	-	M	-	Cc	D	e	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
110	♀	A	-	M	-	Cc	D	e	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+
111	♀	A	B	-	N	cc	d	e	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+
112	♀	A	-	-	N	Cc	D	e	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+
113	♀	-	-	-	N	Cc	D	E	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+
114	♀	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-
115	♀	A	-	M	N	Cc	D	E	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
116	♀	-	-	-	N	cc	d	e	+	+	-	+	-	+	-	+	+	-	-	-	+
117	♀	A	-	-	N	cc	d	e	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+
118	♀	A	-	M	N	CC	D	e	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+
119	♀	A	-	M	-	cc	d	e	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
120	♀	-	-	M	-	Cc	D	e	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+
121	♀	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+
122	♀	A	-	M	-	CC	D	e	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
123	♀	A	-	M	-	cc	d	e	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+
124	♀	-	-	M	N	Cc	D	e	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+
125	♀	-	-	-	N	CC	D	e	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+
126	♀	A	-	-	N	cc	d	e	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
127	♀	-	-	M	-	Cc	D	e	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+
128	♀	-	-	M	N	Cc	d	e	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
129	♀	A	-	-	N	Cc	D	E	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+
130	♀	-	-	-	N	CC	D	e	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+

Tableau 4 : Tableau comparatif des fréquences des marqueurs de chromosomes chez les schizophrènes et chez les normaux.

CARACTERES HEREDITAIRES			Schizophrènes (globalement)		Dem. précoces (séparément)		Psych. halluc. chron. (séparément)		Fré- quence chez les nor- maux . (%)
			Nombre de malades testés	Fré- quence (%)	Nombre de malades testés	Fré- quence (%)	Nombre de malades testés	Fré- quence (%)	
Sang	Sexe	♂	130	27	32	40	50	3	6
		♀	95	73	48	60	47	47	94
	Groupes	O	57	44,8	35	43,75	22	22	46,8
		A	53	41,7	33	41,25	20	20	42,5
	Types	B	12	9,44	9	11,25	3	3	6,4
		AB	5	4	3	3,75	2	2	4,3
	Rhésus- Standard	M	28	22	15	18,75	13	13	27,7
		N	38	30	23	28,75	15	15	31,9
		MN	61	48	42	52,5	19	19	40,4
		Rh +	98	77	62	77,5	36	36	76,6
		Rh -	29	23	18	22,5	11	11	23,4
		cdeC	-	0	-	0	-	-	0
		CDEc	10	7,9	7	8,75	3	3	6,5
		CDEc	21	16,6	13	16,25	8	8	17,4
		CDec	45	35,7	26	32,5	19	19	41,3
		cdec	27	21,4	17	21,25	10	10	21,7
		CDeC	19	15	14	17,5	5	5	10,8
		cdEc	-	0	-	0	46	-	0
		cDec	2	1,6	2	2,5	-	-	0
		Cdec	2	1,6	1	1,25	1	1	2,17
		CDEC	-	0	-	0	-	-	0
		CdEc	-	0	-	0	-	-	0
		Cdec	-	0	-	0	-	-	0
		CDEC	-	0	-	0	-	-	0
		CdEc	-	0	-	0	-	-	0
		Cdec	-	0	-	0	-	-	0

	non sensible	121	54	44,7	71	36	50,7	50	18	36	25
Pilosité digitale	+ présente	130	57	44	80	44	55	50	13	26	62
	- absente		73	56		36	45		37	74	38
Forme des cheveux	+ frisée	130	28	21,5	80	18	22,5	50	10	20	13,1
	- plate		102	78,5		62	77,5		40	80	86,9
Teinte des cheveux	+ foncée	130	88	67,7	80	58	72,5	50	30	60	
	- claire		42	32,3		22	27,5		20	40	
Lobule de l'oreille	+ libre	130	65	50	80	35	43,75	50	30	60	66,3
	- soudé		65	50		45	56,25		20	40	33,7
Taille de l'oreille	+ grande	130	61	47	80	34	42,5	50	27	54	40,5
	- petite		69	53		46	57,5		23	46	59,5
Posit. du pavillon	+ collée	130	85	65,4	80	54	67,5	50	31	62	59
	- décollée		45	34,6		26	32,5		19	38	41
Yeux bleus	+ présents	130	45	34,6	80	27	33,75	50	18	36	18,2
	- absents		85	65,4		53	66,25		32	64	81,8
Tourbillon	+ à droite	105	68	64,8	72	46	63,6	33	22	66,6	77
	- à gauche		37	35,2		26	36,4		11	33,4	23
Cheveux roux	+ présents	130	3	2,3	80	1	1,25	50	2	4	4,35
	- absents		127	97,7		79	98,75		48	96	95,65
Langue	+ curler	121	43	36,5	71	30	42,25	50	13	26	57,6
	- non curler		78	64,5		41	57,75		37	74	42,4
Longueur des doigts	+ annulaire plus	130	62	47,7	80	36	45	50	26	52	90
	- index plus		68	52,3		44	55		24	48	10
Handedness	+ droitier	130	124	95,4	80	76	95	50	48	96	93,5
	- gaucher		6	4,6		4	5		2	4	6,5

Les caractères du sang: YORSHIS et GOTTLIEB, en 1934, ont testé les groupes sanguins de 31 familles comptant 158 membres dont 23 schizophrènes; leurs résultats montrent que le groupe B est plus fréquent chez les schizophrènes que dans la population normale. THOMAS et HEWITT, en 1939, ont testé les groupes ABO et les types MN dans 526 cas d'affections mentales à l'hôpital de Schenley. Ils n'ont pas trouvé de différences significatives entre les malades mentaux et la population normale. Les chiffres obtenus chez nos 130 schizophrènes pour la fréquence du groupe B, ainsi que pour O, A et AB ne s'écartent pas sensiblement des chiffres normaux observés en Suisse. Pour les types MN, nous avons constaté quelques écarts; le type M est moins fréquent chez les schizophrènes que chez les normaux, le type N plus fréquent et le type MN a à peu près la même fréquence. Des écarts ont aussi été constatés entre la démence précoce et la psychose hallucinatoire - chez les déments précoces le type MN est plus fréquent que chez les personnes atteintes de psychose hallucinatoire, tandis que les types M et N présentent des fréquences plus grandes chez les psychoses hallucinatoires que chez les démences précoces. Pour le Rhésus, il faut noter que le négatif est plus fréquent chez les schizophrènes, sans qu'il y ait des fréquences différentes entre déments précoces et psychoses hallucinatoires. L'examen du génotype Rhésus nous montre que le cdec est plus fréquent chez les schizophrènes, tandis que le cDe est plus rare. Les autres génotypes ne s'écartent pas beaucoup des valeurs normales et le génotype le plus fréquent CDec (36,7 pour cent dans la population normale) garde sensiblement la même fréquence chez les schizophrènes.

La P.T.C.: L'absence de perception gustative à la phénylthiocarbamide a fait le sujet de nombreux travaux. BOTZSTEJN a testé un grand nombre de Zurichois et il a trouvé une absence de perception dans le 29,6 pour cent des cas. TAILLARD a eu 23 non sensibles sur 92 testés, c'est-à-dire 25 pour cent.

Les plus grandes fréquences de non sensibles ont été observées chez les :

Danois :	39,3 % (RIFF)
Allemands :	37,7 % (GOTTSCHICK)
Arabes syriens :	36,5 % (PARR)
Arméniens :	32 % (PARR)
Américains blancs :	30,9 % (PARR)

Les plus petites fréquences ont été observées chez les :

Formosans :	1,8 % (RIKIMURU)
Coréens :	3 % (RIKIMURU)
Soudanais :	4,2 % (LEE)
Japonais :	7 à 14 % (RIKIMURU)
Nègres américains :	9,2 % (LEE)

En résumé, il y a beaucoup de non sensibles dans la race blanche, que ce soit du type sémite ou japhétite, et très peu dans les races noire et jaune.

Mais les chiffres observés chez les schizophrènes, surtout du type démence précoce, dépassent de beaucoup les plus hauts pourcentages de non sensibles enregistrés. Pour 25 pour cent de non sensibles dans un échantillon genevois, 29,6 pour cent à Zurich et 39,3 pour cent au Danemark, il y a 50,7 pour cent chez nos déments précoces.

On ne peut pas accuser la démence d'être une cause d'erreur parce que les cas où l'on n'a pas reçu de réponses nettes n'ont pas été comptés. Peut-être y a-t-il une liaison chromosomique entre la démence précoce et le gène de la sensibilité à la P.T.C. que nous chercherons à établir plus loin en appliquant la méthode de Penrose.

La pilosité digitale: TAILLARD a trouvé des poils à la deuxième phalange de 1, 2, 3 ou 4 doigts chez le 62 pour cent de ses cas, alors que le 38 pour cent n'en avait pas. BERNSTEIN et BURKS (1942) notent une absence de pilosité digitale chez le 31 pour cent des garçons et le 33 pour cent des filles. Il s'agit de sujets âgés de 14 à 22 ans. BERNSTEIN (1949) a établi une carte d'Europe sur laquelle elle a noté les résultats des statistiques portant sur la pilosité digitale. En Suisse, le type le plus fréquent est celui qui présente des poils sur 2 ou 3 doigts (2e phalange). Chez nos malades, le nombre des cas ne présentant pas de poils à aucune de leur deuxième phalange atteint le 56 pour cent de nos 130 schizophrènes. Mais quand on examine les démences précoces et les psychoses hallucinatoires chroniques séparément, on découvre que ces dernières présentent un décalage beaucoup plus considérable, soit le 74 pour cent des cas avec absence de pilosité. Chez les démences précoces, l'absence de pilosité se trouve dans le 45 pour cent des cas. Cette différence pourrait être due au fait que les psychoses hallucinatoires sont presque exclusivement des femmes. Selon DANFORTH: « Dans tous les cas de groupes comparables des deux sexes, c'est le groupe féminin qui montre le plus haut pourcentage de cas où la pilosité est absente à la deuxième phalange ». Il faut peut-être attribuer cela au fait que les femmes ont en général des poils rudimentaires et qu'ils tombent plus facilement à cause des travaux de ménage.

La forme des cheveux: La fréquence des cheveux frisés ou plats ne varie pas beaucoup entre les déments précoces, les psychoses hallucinatoires et les normaux. Ceci n'exclut pas la possibilité d'une liaison génétique entre ce caractère et la schizophrénie, vu que la majorité de la population en Suisse a des cheveux plats. Si le gène de la schizophrénie est en linkage avec le gène des cheveux plats, ceux-ci ne seront pas plus fréquents chez les schizophrènes que chez les sujets normaux.

La teinte des cheveux: TISSERAND, en 1951, groupa sur un tableau les résultats qu'elle avait obtenus chez 2000 hommes et 2000 femmes pour la teinte des cheveux. Le 66,5 pour cent des cas avaient des cheveux foncés, le 32 pour cent des cheveux clairs et 1,5 pour cent des cheveux roux. Nos chif-

fres ne s'éloignent pas beaucoup de ces pourcentages, ni pour la teinte foncée ou claire, ni pour les cheveux roux. Il est impossible de comparer nos résultats avec la statistique de TAILLARD, car il a classé la teinte en cinq catégories difficiles à regrouper en claires ou foncées.

Les caractères des oreilles : Pour la taille de l'oreille et la position des pavillons, il n'existe pas de grandes différences entre les résultats de TAILLARD sur la population normale et les nôtres chez les déments précoces et les psychoses hallucinatoires chroniques.

La fréquence du lobule de l'oreille soudé n'est que de 33,7 pour cent dans les cas de TAILLARD ; elle monte à 40 pour cent pour les psychoses hallucinatoires chroniques et à 56,25 pour cent pour les démences précoces. On pourrait soupçonner TAILLARD d'être tombé dans un isolat de basse fréquence pour le lobule soudé ; cela ne semble pas être le cas, puisqu'en Allemagne on trouve des fréquences encore plus basses, soit de 10 à 25 pour cent ; d'ailleurs, RIDDEL, en 1942, a examiné 500 personnes chez lesquelles il a trouvé 23 pour cent de lobules soudés.

Les yeux bleus : PLATTNER, en 1932, a examiné à Zurich la couleur des yeux de 100 schizophrènes mâles, mais il n'a trouvé aucune différence entre eux et les sujets normaux. HÄGLER, en 1941, dans l'Oberland, a trouvé que la fréquence des yeux bleus est de 21 pour cent chez les hommes normaux et de 12,6 pour cent chez les femmes normales. En 1883 déjà, KOLLMANN avait fait une statistique pour les enfants suisses et avait trouvé le 20 pour cent d'yeux bleus. Chez les sujets de TAILLARD, la fréquence des yeux bleus est de 18,2 pour cent. Chez nos schizophrènes, la fréquence des yeux bleus est plus grande, atteignant le 34,6 pour cent, sans qu'il y ait une grande différence entre les démences précoces et les psychoses hallucinatoires chroniques.

Le tourbillon : KOMAI a trouvé un tourbillon à gauche chez le 40 pour cent des Japonais, mais moins de 20 pour cent chez les Européens. ROUTIL, en 1939, dans une statistique portant sur 8100 cas, a trouvé 82,4 pour cent de tourbillons droits, 21,9 pour cent de gauches et 5,8 pour cent de tourbillons à double sens. Parmi les cas examinés par TAILLARD, il y a 77 pour cent de tourbillons droits et 23 pour cent de tourbillons gauches et à double sens. Chez nos schizophrènes, le tourbillon droit est moins fréquent que chez les normaux, sans qu'il y ait grande différence entre les démences précoces et les psychoses hallucinatoires chroniques.

Le curling : STURTEVANT, en 1940, a examiné 280 personnes appartenant à 63 familles et a trouvé que le 65 pour cent d'entre elles étaient capables de relever les bords de leur langue. Il pense que l'habileté pour relever les bords de la langue est due à un gène dominant. Dans la statistique de TAILLARD, le 57,6 pour cent des cas sont positifs. Chez nos démences précoces, les curlings positifs atteignent le 42,25 pour cent et chez les psychoses

hallucinatoires chroniques seulement le 26 pour cent. Ainsi l'incapacité de pratiquer le curling est plus fréquente chez les schizophrènes, surtout du type psychose hallucinatoire chronique.

La longueur des doigts: Il est difficile de comparer nos résultats avec ceux de TAILLARD, puisque 15 de ses 92 cas appartiennent à l'état intermédiaire (index et annulaire à longueur égale). Si nous laissons de côté ces 15 cas, nous aurons pour l'annulaire plus long 90 pour cent et pour l'index plus long 10 pour cent. Chez nos schizophrènes, l'index est plus long que l'annulaire dans 52,3 pour cent des cas (les démences précoces et les psychoses hallucinatoires chroniques ne présentent pas de fréquences très différentes). La grande fréquence avec laquelle un caractère relativement rare chez les gens normaux se présente chez les schizophrènes, montre qu'il existe peut-être entre lui et la schizophrénie une liaison dont la nature nous échappe.

Handedness: A Saint-Louis, en 1915/16, on a examiné 9000 personnes et on a trouvé que chez les hommes il y a 3,6 pour cent de gauchers et chez les femmes 2,1 pour cent. En 1928, CHAMBERLAIN a trouvé 4,34 pour cent de gauchers parmi 12068 personnes. Le 6,5 pour cent des sujets de TAILLARD sont gauchers. Chez les démences précoces et les psychoses hallucinatoires chroniques on trouve autant de droitiers et de gauchers que chez les normaux.

Conclusions: Les caractères pour lesquels nos 130 schizophrènes présentent des fréquences sensiblement différentes de celles qu'on trouve chez les gens normaux sont les suivants :

P. T. C.

Pilosité digitale.

Yeux bleus.

Curling.

Longueur des doigts.

Chacun de ces cinq caractères héréditaires se présente sous deux formes dont l'une est dominante et l'autre récessive suivant le tableau ci-dessous.

Caractères	Forme dominante	Forme récessive
P. T. C.	sensibilité	insensibilité
Pilosité digitale	présente	absente
Yeux bleus	absents	présents
Curling	curler	non curler
Longueur des doigts	annulaire plus long	index plus long

Tableau 5 - Formes d'hérédité de cinq caractères héréditaires.

Les sujets qui portent la forme récessive d'un caractère doivent être homozygotes, c'est-à-dire qu'ils doivent avoir le gène récessif sur les deux chromosomes de la paire correspondante. Les sujets qui portent la forme dominante d'un caractère peuvent être homozygotes pour le gène dominant, mais aussi bien hétérozygotes du moment qu'un seul gène dominant suffit pour que le caractère soit apparent. Pour cette raison, si les fréquences respectives des gènes dominant et récessif d'un caractère sont égales, c'est la forme dominante qui est la plus fréquente dans le rapport 3 à 1 (un quart homozygotes dominants, deux quarts hétérozygotes et un quart homozygotes récessifs). Mais quand la fréquence du gène récessif est beaucoup plus grande que celle du gène dominant, le nombre des homozygotes récessifs augmente et la forme récessive d'un caractère peut être plus fréquente que sa forme dominante.

Pour les cinq caractères susnommés, la forme récessive est plus fréquente chez les schizophrènes que chez les sujets normaux. On peut conclure de cela que les homozygotes pour les gènes récessifs de ces caractères sont plus fréquents chez les schizophrènes que chez les sujets normaux. Nous notons cette constatation sans pouvoir, pour le moment, donner son explication.

Le fait que les caractères héréditaires susnommés ont leurs deux formes respectives à des fréquences sensiblement différentes chez les schizophrènes et chez les normaux, nous conduit à rechercher si le test de ces caractères dans son ensemble donne pour les schizophrènes un résultat qui s'écarte notablement de celui qu'on trouve chez les sujets normaux. Prenons par exemple les quatre caractères dont l'état négatif est plus fréquent chez les schizophrènes que chez les normaux, c'est-à-dire les PTC, pilosité digitale, curling et longueur des doigts, et voyons combien, parmi nos 130 schizophrènes, sont négatifs pour 0, 1, 2, 3 ou 4 de ces caractères. Puis groupons de la même façon une population normale prise comme échantillon, celle de TAILLARD par exemple. Nous aurons les résultats suivants (tableau 6) :

Sujets négatifs pour 0, 1, 2, 3, 4 caractères						
	0	1	2	3	4	Total
Schizophrènes	6 (4,7 %)	29 (22,6 %)	55 (43 %)	28 (22 %)	10 (7,8 %)	128
Sujets normaux (TAILLARD)	19 (20,6 %)	42 (45,6 %)	22 (24 %)	7 (7,6 %)	2 (2,4 %)	92

Tableau 6 - Comparaison de la répartition de quatre caractères, PTC, pilosité digitale, curling et longueur des doigts entre schizophrènes et normaux.

Nous voyons que la répartition en sujets négatifs pour 0, 1, 2, 3 et 4 de ces caractères n'est pas la même chez les schizophrènes et la population normale. Les sujets négatifs pour 0 et 1 caractère constituent le 27 pour cent environ des schizophrènes et le 66 pour cent des normaux. Les sujets négatifs pour 2, 3 et 4 caractères représentent le 73 pour cent environ des schizophrènes et le 34 pour cent des normaux.

Si, avec un nombre plus grand de caractères héréditaires, il était possible d'obtenir un test quasi-spécifique pour la schizophrénie, un grand service serait rendu à la psychiatrie clinique. Le diagnostic génétique étant objectif, on ne classerait plus dans le groupe de la schizophrénie des malades qui, malgré quelques apparences cliniques, ne sont pas des schizophrènes. D'autre part, un diagnostic génétique posé avant le déclenchement clinique de la maladie permettrait de prendre des mesures prophylactiques adéquates.

Nous avons étudié jusqu'à maintenant la répartition de quelques caractères héréditaires chez les schizophrènes et nous avons remarqué que certains d'entre eux semblent avoir une liaison avec la maladie, car ils sont sensiblement plus fréquents chez les malades que chez les gens normaux. La nature de cette liaison nous est inconnue. Nous supposons qu'elle peut être de nature génétique, c'est-à-dire qu'il y a des linkages entre ces caractères et la schizophrénie. C'est la recherche de ces linkages par la méthode de Penrose et les résultats obtenus que nous exposerons dans les chapitres suivants.

IV. LE LINKAGE CHROMOSOMIQUE ET LA MÉTHODE DE PENROSE

Le «linkage» ou «Koppelung» ou «association entre facteurs» est le phénomène consistant dans le fait que deux ou plusieurs caractères sont conditionnés par des gènes localisés sur le même chromosome. Dans ce cas, ces caractères héréditaires sont transmis comme un ensemble.

L'existence du linkage fut établie pour la première fois par MORGAN, et ses collaborateurs, dans une série de recherches sur la drosophile. D'autres auteurs ont mis en évidence l'association entre facteurs héréditaires chez les végétaux et les animaux inférieurs et supérieurs.

Cette association peut être rompue par le «crossing-over» avec d'autant plus de fréquence que les gènes sont localisés loin l'un de l'autre dans le chromosome. Ces faits ont servi aux généticiens pour établir des cartes chromosomiques (surtout chez la drosophile). On peut de même démontrer qu'il doit y avoir autant de groupes de gènes liés entre eux que de paires de chromosomes.

Quand les gènes liés entre eux par linkage sont localisés sur les chromosomes sexuels, on parle de *sex-linkage*, tandis que le *linkage autosomique* est celui où les gènes liés se trouvent sur les autres chromosomes ou autosomes.

Chez l'homme, il est difficile d'utiliser les méthodes qu'on applique chez l'animal pour des recherches génétiques, vu le petit nombre des descendants, le grand nombre des chromosomes, l'impossibilité de faire des mariages à la guise du chercheur et la lenteur avec laquelle se suivent les générations (GUYÉNOT). C'est pourquoi les chercheurs en matière de génétique humaine ont dû faire appel aux méthodes statistiques. L.H. SNYDER, BERNSTEIN, HOGBEN, FISHER, HALDANE, FINNEY, WIENER, etc. ont mis au point diverses méthodes statistiques qui leur ont permis de rechercher et établir quelques linkages.

Mais les méthodes de tous ces auteurs exigeaient soit la connaissance exacte du mode de transmission héréditaire des caractères dont on cherchait le linkage, soit l'examen des parents et grand-parents des familles étudiées, ce qui compliquait les recherches ou les rendait impossibles.

Mais depuis que PENROSE, en 1935, publia sa méthode dite du 2×2 ou « *sib-pair method* », l'étude du linkage autosomique a fait un grand progrès. En 1938, PENROSE perfectionna sa méthode par la « *graded character method* », et, en 1946, par la méthode dite du 3×3 . Le principe de ces méthodes comme FRANCESCHETTI l'a exposé en 1949 repose sur la comparaison des frères et sœurs (sib-pairs) d'une même famille (sibship).

Si par exemple nous étudions la possibilité d'un linkage entre deux caractères A et B, nous pourrions grouper toutes les paires selon quatre possibilités :

- a) Les deux sujets comparés sont semblables pour A et B ; ils sont dits concordants pour les deux caractères (C.C.).
- b) Les deux sujets sont concordants pour le caractère A et discordants pour le caractère B ; ils sont concordants - discordants (C.D.).
- c) Les deux sujets sont discordants pour les deux caractères A et B (D.D.).

En faisant ces comparaisons dans chaque famille et en y considérant toutes les paires de frères et sœurs, comparant chacun avec tous les autres, nous obtiendrons quatre groupes de paires que nous pourrions disposer dans un tableau. Ensuite on fait le total de chacune des possibilités (CC, CD, DC, DD). Le nombre de paires pour une famille donnée est obtenu par la formule suivante : nombre de paires = $n(n-1)/2$; où n représente le nombre des frères et sœurs (sibship). Ainsi pour une famille de cinq enfants on aura : $5(5-1)/2 = 10$ sibpaires.

On peut suspecter un linkage si le produit des paires CC × DD est plus grand que le produit des paires CD × DC.

Pour savoir si la différence des deux produits n'est pas uniquement due au hasard, PENROSE applique la méthode dite du χ^2 . On dispose les totaux de chaque colonne du tableau groupant les sibpairs et on calcule la valeur du χ^2 en utilisant la formule suivante :

$$\chi^2 = \frac{n \left[(a \cdot d - b \cdot c) - \frac{n}{2} \right]^2}{(a+b) \cdot (c+d) \cdot (a+c) \cdot (b+d)} *$$

où n = nombre total des sibpairs.

a = nombre des sibpairs C.C.

b = nombre des sibpairs C.D.

c = nombre des sibpairs D.C.

d = nombre des sibpairs D.D.

Un χ^2 de 2,71 signifie qu'il n'y a que 10 pour cent de chances pour que la différence entre les deux produits CC × DD et CD × DC soit due au hasard. Un χ^2 de 3,84 signifie qu'il n'y a que 5 pour cent de chances pour que la différence entre les deux produits soit due au hasard. Un χ^2 de 6,63 signifie qu'il n'y a que 1 pour cent de chance pour que la différence soit due au hasard. Autrement dit, dans tous les cas où le χ^2 aura une valeur proche de 3,84, nous pourrions dire que le linkage entre les deux caractères considérés est possible et que dans tous les cas où le χ^2 se trouve au-dessus de 6,63, le linkage entre ces deux caractères est très probable. Dans les cas où le χ^2 se trouve autour de la valeur 2,71 le linkage n'est que « suggestive ». La méthode de Penrose fut appliquée par lui-même et par un grand nombre d'autres auteurs parmi lesquels citons les noms de BURKS et WYANDT, RIFE, SNYDER, BAXTER et KNISELY, BOYD, FISHER, HALPERIN, HALDANE, etc. Mais l'auteur qui a appliqué la méthode de Penrose de la façon la plus large, est indiscutablement KLOEPFER qui, en 1943, a examiné 27 familles totalisant 903 paires pour 19 caractères, c'est-à-dire 171 possibilités de linkage. Il a trouvé 16 linkages probables ou possibles. En 1951, TAILLARD, en utilisant la même méthode, a examiné 20 familles totalisant 171 sibpairs. Parmi les 132 possibilités de linkage il en a déterminé 16.

Pour la liste des linkages actuellement connus chez l'homme entre caractères héréditaires normaux, ainsi que pour les linkages entre maladies héréditaires, voir le chapitre sur le linkage dans « Human Genetics » de GATES, son livre récent « Genetic linkage in man » ainsi que la thèse de TAILLARD.

*) Nous avons préféré utiliser la formule χ^2 de Karl Pearson avec la correction de F. Yates parce qu'elle donne plus de précision surtout dans les cas où le nombre des sibpairs est petit.

V. APPLICATION DE LA MÉTHODE DE PENROSE À L'ÉTUDE DE LA SCHIZOPHRÉNIE

FRATRIES EXAMINÉES

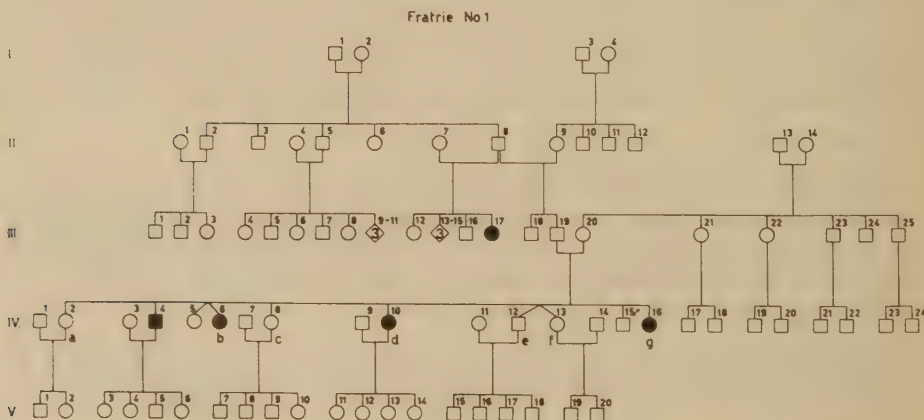
Nous avons examiné 36 fratries ainsi composées :

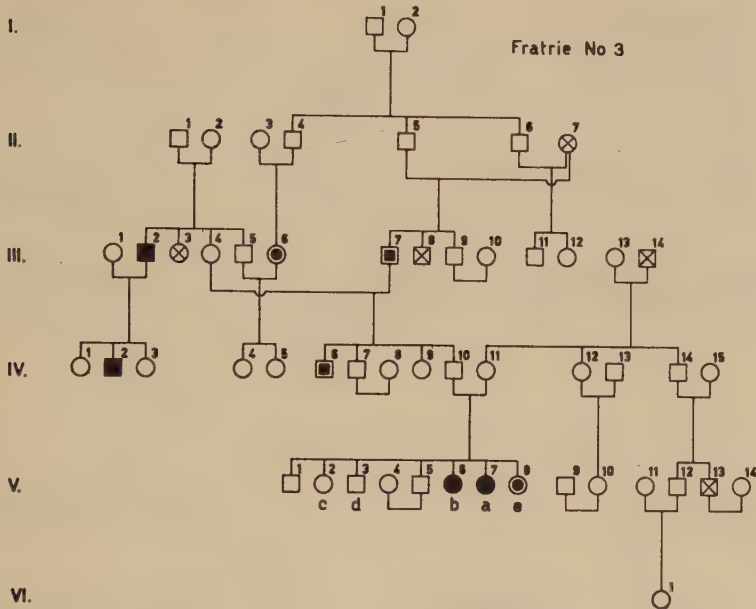
Une de 7 membres ; trois de 5 membres ; trois de 4 membres ; seize de 3 membres et treize de 2 membres, ce qui fait au total 108 personnes.

Dans chaque fratrie, il y a un ou plusieurs cas de schizophrénie. Dans la fratrie N° 1, composée de 10 membres (voir arbre généalogique), il y a quatre cas de schizophrénie. Nous avons pu tester 7 membres dont 3 sont des schizophrènes. Dans la fratrie N° 19, on trouve également 3 cas de schizophrénie. Dans les fratries 5, 7, 21, 24, 27, 28, 31 et 34, il y a respectivement 2 cas de schizophrénie. Dans chacune des 25 fratries qui restent, il y a un cas de schizophrénie. Ainsi nous avons au total, dans les fratries examinées, 50 schizophrènes dont 43 sont compris dans le tableau de 130 malades cités plus haut.

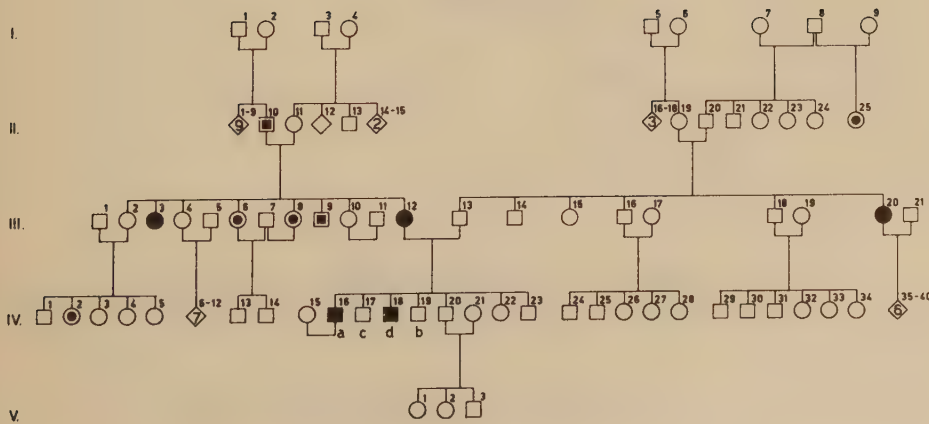
Très souvent, quand nous avons pu obtenir des renseignements sur les antécédents héréditaires des malades examinés, nous avons trouvé que des parents, grands-parents et collatéraux étaient atteints de schizophrénie, de schizoïdie ou d'autres affections mentales. Voir ci-après les dix arbres généalogiques caractéristiques établis.

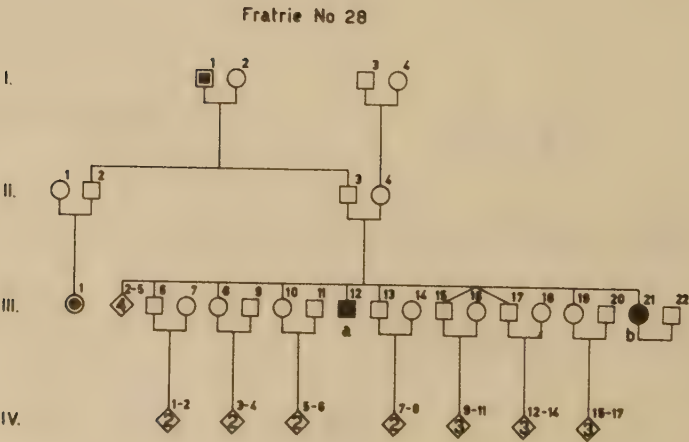
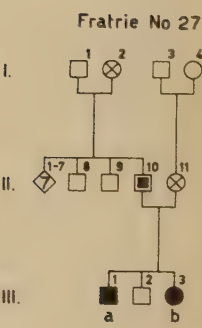
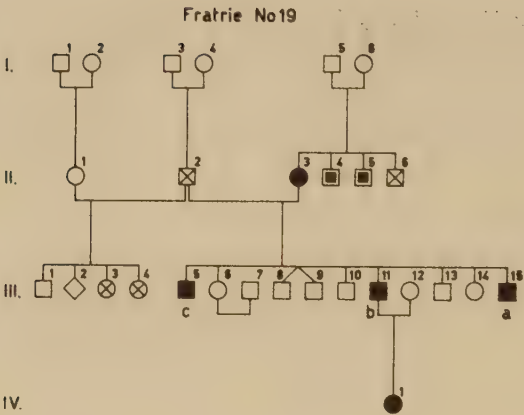
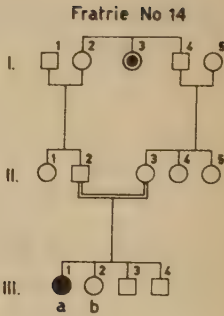
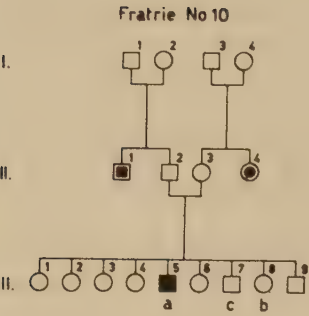
Tableau 7 - 10 arbres généalogiques.



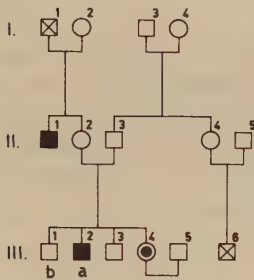


Fratrie No 7

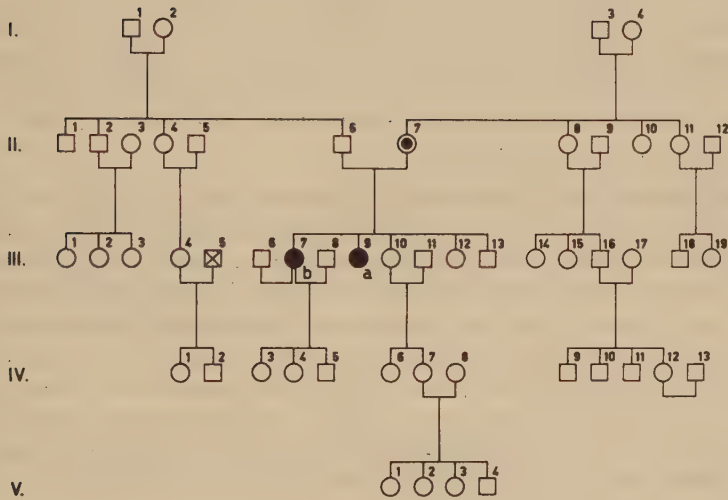




Fratie No 29



Fratie No 34



Légende

- = Homme ○ = Femme
- ● = Schizophrénie
- ▣ ⊙ = Schizoïdie
- ⊠ ⊗ = Autres affections psychiques
- ◇ = Sexe inconnu
- ⊞ = 3 enfants
- ⏟ = Mariage consanguin

LES INCONVÉNIENTS DE NOTRE ENQUÊTE ET LES CAUSES D'ERREURS.

Dans la méthode de Penrose, il est beaucoup plus avantageux d'examiner des fratries de plusieurs membres, ce qui augmente le nombre des sibpairs pour un nombre restreint de gens examinés. Malheureusement, les fratries que nous avons pu étudier étaient, pour la plupart, composées de peu de membres; pour cette raison, bien que nous ayons examiné un grand nombre de sujets, le nombre de nos sibpairs est bas.

Il nous a souvent été très difficile d'atteindre les frères et sœurs des malades qui, parfois, refusaient de collaborer, s'opposaient à la prise de sang ou ne se rendaient pas à notre convocation. Malgré tous ces inconvénients, nous sommes arrivés à examiner 58 frères et sœurs indemnes cliniquement de schizophrénie, afin d'obtenir un nombre suffisant de sibpairs. Mais ces frères et sœurs que nous considérons comme normaux, le sont-ils aussi génétiquement? Comme nous l'avons vu plus haut, que le mode de transmission soit dominant ou récessif, il y aura des gens malades génétiquement sans que la maladie clinique soit déclenchée (NEEL). Il existe sans doute des cas semblables dans les fratries examinées, mais, ne voyant aucune manifestation clinique, nous les considérons comme sains dans le calcul de la concordance et de la discordance.

A part la fratrie N° 2, où les frères et sœurs examinés sont des enfants - c'est-à-dire qu'ils n'ont pas encore atteint l'âge critique du développement de la démence précoce - tous les autres frères et sœurs non schizophrènes ont une moyenne d'âge de 50 ans; dans ce cas, l'âge critique de la démence précoce est dépassé, mais pas toujours pour la psychose hallucinatoire chronique. Même si une psychose ne se développe jamais chez ces frères et sœurs, ceci ne sera pas une preuve qu'il n'existe pas parmi eux des porteurs de gènes. Il s'agit là d'une cause d'erreur qu'il faudra tenir présente dans l'interprétation de nos résultats. Il ne nous est pas possible de distinguer un porteur génétique d'une schizophrénie non déclenchée d'un homme tout à fait normal génétiquement.

Le tableau 8 donne les résultats obtenus pour les 36 fratries examinées: les schizophrènes sont marqués par le signe + dans la colonne consacrée à la schizophrénie. Ceux qui sont compris dans la liste des 130 schizophrènes sont marqués avec leur numéro au bas du signe +.

ÉTUDE COMPARATIVE DES SIBPAIRS ET CALCULS DES χ^2

Suivant la méthode de Penrose exposée plus haut, nous avons comparé entre eux tous les sibpairs et analysé les concordances et discordances des couples formés par chaque marqueur de chromosomes avec la schizophrénie. Pour chaque couple les résultats ont été groupés sur un tableau et nous avons obtenu les totaux pour les quatre possibilités: CC, CD, DC, DD.

Tableau 8 - Les résultats de l'examen des membres de 36 fratries groupées selon le nombre des frères et sœurs.

N° du malade	Sexe	Groupe		Type		Rhésus			PTC	Pilosité digitale	Forme des cheveux	Teinte des cheveux	Lobule de l'oreille	Taille de l'oreille	Position du pavillon	Yeux bleus	Tourbillon	Cheveux roux	Curling	Longueur des doigts	Handedness	Schizophrénie
		A	B	M	N	Cc	Dd	Ee														
Fratrie 1																						
a	♀	-	-	M	N	Cc	D	e	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-
b	♀	-	-	M	N	CC	D	e	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+
c	♀	A	-	M	-	CC	D	e	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-
d	♀	A	-	M	-	CC	D	e	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	+	+
e	♂	-	-	M	-	CC	D	e	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-
f	♀	-	-	M	-	Cc	D	e	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
g	♀	A	-	M	N	Cc	D	e	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+
Fratrie 2																						
a	♀	-	-	M	N	CC	D	e	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+
b	♀	-	-	M	N	CC	D	e	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-
c	♀	-	-	M	N	Cc	D	e	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-
d	♀	-	-	M	N	Cc	D	e	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	-
e	♂	-	-	M	N	Cc	D	e	+	+	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-
Fratrie 3																						
a	♀	-	B	M	-	Cc	D	E	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+	+
b	♀	-	-	M	N	Cc	D	e	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+
c	♀	-	-	M	-	Cc	D	e	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-
d	♂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
e	♀	-	B	M	N	Cc	D	e	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+
Fratrie 4																						
a	♀	-	B	-	N	cc	D	e	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+
b	♀	-	B	-	N	Cc	D	e	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-
c	♂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
d	♂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-
e	♂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-

No du malade	Sexe	Groupe		Type		Rhésus			PTC	Pilosité digitale	Forme des cheveux	Teinte des cheveux	Lobule de l'oreille	Taille de l'oreille	Position du pavillon	Yeux bleus	Tourbillon	Cheveux roux	Curling	Longueur des doigts	Handedness	Schizophrénie
		A	B	M	N	Cc	Dd	Ee														
Fratrie 5																						
a	♂	-	B	M	N	Cc	D	e	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	
b	♀	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	
c	♀	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	+	+	
d	♂	-	B	M	N	Cc	D	e	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	
Fratrie 6																						
a	♀	A	-	M	N	Cc	D	e	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	
b	♂	A	-	M	-	CC	D	e	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	-	
c	♂	-	-	M	-	Cc	D	e	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-	
d	♀	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	
Fratrie 7																						
a	♂	-	-	M	-	cc	d	e	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	
b	♂	-	-	M	-	cc	d	e	+	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-	
c	♂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
d	♂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	
Fratrie 8																						
a	♀	A	-	-	N	Cc	D	e	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	
b	♀	A	-	-	N	cc	D	E	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	
c	♀	A	-	-	N	Cc	D	e	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	
Fratrie 9																						
a	♀	A	-	-	N	Cc	D	E	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	
b	♀	-	-	M	N	Cc	D	E	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	
c	♂	-	-	M	-	Cc	D	E	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	

N° du malade	Sexe	Groupe		Type		Rhésus			PTC	Pilosité digitale	Forme des cheveux	Teinte des cheveux	Lobule de l'oreille	Taille de l'oreille	Position du pavillon	Yeux bleus	Tourbillon	Cheveux roux	Curling	Longueur des doigts	Handedness	Schizophrénie
		A	B	M	N	Cc	Dd	Ee														
Fratrie 10																						
a	♂	-	-	M	N	CC	D	e	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+
b	♀	-	-	M	N	cc	d	e	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-
c	♂	-	-	M	N	Cc	D	e	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-
Fratrie 11																						
a	♀	A	-	-	N	Cc	D	e	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+
b	♂	-	-	M	N	Cc	D	e	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-
c	♀	-	-	M	N	Cc	D	e	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-
Fratrie 12																						
a	♂	-	-	-	N	Cc	D	e	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
b	♂	-	-	M	N	cc	d	e	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-
c	♀	-	-	-	N	Cc	D	e	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-
Fratrie 13																						
a	♀	-	B	M	-	cc	d	e	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+
b	♀	-	-	M	-	Cc	D	e	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	-
c	♀	-	B	M	N	Cc	D	e	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-
Fratrie 14																						
a	♀	-	-	-	N	CC	D	e	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+
b	♀	A	-	M	N	Cc	D	e	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-
c	♂	-	-	M	N	Cc	D	e	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-
Fratrie 15																						
a	♀	-	-	M	N	Cc	D	E	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+
b	♂	-	-	-	N	Cc	D	E	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-
c	♀	-	-	-	N	Cc	D	E	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

No du malade	Sexe	Groupe		Type		Rhésus			PTC	Pilosité digitale	Forme des cheveux	Teinte des cheveux	Lobule de l'oreille	Taille de l'oreille	Position du pavillon	Yeux bleus	Tourbillon	Cheveux roux	Curling	Longueur des doigts	Handedness	Schizophrénie
		A	B	M	N	Cc	Dd	Ee														
Fratrie 16																						
a	+	-	B				d		+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+	
b	+	A	-				d		+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	
c	+	-	-				d		+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-	
Fratrie 17																						
a	+	A	-	M	-	Cc	d	e	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	
b	+	-	-	M	N	Cc	D	E	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	
c	+	A	-				D		-	-	+	-	+	+	+		-	+	+	+	-	
Fratrie 18																						
a	+	A	-	M	N	Cc	D	e	-	+	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	
b	+	A	-	M	N	Cc	D	e	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	
c	+	A	-	M	N	Cc	d	e	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	
Fratrie 19																						
a	+	-	-	M	N	Cc	D	E	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	+	
b	+	-	-	M	N	CC	D	e	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	
c	+	-	-				D		-	-	-	-			+				+	+		
Fratrie 20																						
a	+	A	-	M	N	Cc	D	E	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	
b	+	-	-	M	N	Cc	d	e	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	
c	+	-	-	M	N	Cc	d	e	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	
Fratrie 21																						
a	+	A	-	M	N	Cc	D	e	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	
b	+	-	-	M	-	Cc	D	e	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	
c	+	-	-				D		-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	

N° du malade	Sexe	Groupe		Type		Rhésus			PTC	Pilosité digitale	Forme des cheveux	Teinte des cheveux	Lobule de l'oreille	Taille de l'oreille	Position du pavillon	Yeux bleus	Tourbillon	Cheveux roux	Curling	Longueur des doigts	Handedness	Schizophrénie
		A	B	M	N	Cc	Dd	Ee														
Fratrie 22																						
a	♀	-	-	M	N	Cc	D	E	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	+	+	
b	♀	-	-	M	N	CC	D	e	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-	
c	♂										+	+				-					-	
Fratrie 23																						
a	♀	-	B	M	-	cc	d	e	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	
b	♂	-	B				d		-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	
c	♂	A	-						+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	
Fratrie 24																						
a	♂	-	-	-	N	cc	d	e	+	-	-	+	-	+	+	-		-		+	+	
b	♀	A	-	M	N	Cc	D	e	+	+	-	-	-	-	+	-		-	-	-	+	
Fratrie 25																						
a	♂	A	-	M	N	Cc	D	E	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	
b	♀	-	B	M	-	CC	D	e	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	
Fratrie 26																						
a	♂	-	-	M	-	cc	d	e	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	
b	♂	-	-	M	-	cc	d	e	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	
Fratrie 27																						
a	♂	A	-	M	N	cc	d	e		-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	
b	♀	A	-	M	N	cc	d	e	+	+	-	+	-	+	+	-		-	-	+	+	
Fratrie 28																						
a	♂	-	-	M	N	cc	D	E	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	
b	♀	-	-				D			-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	

N° du malade	Sexe	Groupe		Type		Rhésus			PTC	Pilosite digitale	Forme des cheveux	Teinte des cheveux	Lobule de l'oreille	Taille de l'oreille	Position du pavillon	Yeux bleus	Tourbillon	Cheveux roux	Curling	Longueur des doigts	Handedness	Schizophrénie
		A	B	M	N	Cc	Dd	Ee														
Fratie 29																						
a	♂	A	-	M	N	Cc	d	e		-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	
b	♂	A	-	M	N	Cc	d	e	+	+	+	+	-	-	-	-		+	-	+	-	
Fratie 30																						
a	♀	-	B	M	N	CC	D	e		+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	
b	♀	-	-	M	N	CC	D	e	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	
Fratie 31																						
a	♂	A	-	M	N	Cc	D	E	-	+	-	+	-	+	-	+		-	+	+	+	
b	♂	A	-	M	N		D		-	+	-	+	-	+	-	+		-	+	+	+	
Fratie 32																						
a	♀	-	-	M	N		D		+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	
b	♀	-	-	M	N	CC	D	e	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-		+	-	
Fratie 33																						
a	♂	-	-	M	-	Cc	D	e	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	
b	♂	A	-	M	-	cc	D	e	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	
Fratie 34																						
a	♀	-	-	M	N	Cc	D	E	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	
b	♀	-	-	M	N	cc	d	e	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	
Fratie 35																						
a	♀	A	-	M	N	Cc	D	e	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	
b	♀	A	-	M	N	Cc	D	e	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	
Fratie 36																						
a	♂	A	-	M	N	cc	D	E	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	
b	♀			M	N	Cc	D	e		+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	

Prenons par exemple la recherche du linkage entre la forme des cheveux et la schizophrénie (tableau 9); pour ce couple de caractères, nous avons comparé 130 sibpairs appartenant à 36 fratries. Comme le démontre le tableau de la page suivante, 36 sibpairs étaient concordants-concordants (CC = a) pour les deux caractères, c'est-à-dire qu'ils étaient soit forme +, schizophrénie +, soit forme -, schizophrénie -. 35 étaient CD (= b), 19 DC (= c) et 40 DD (= d). On constate que le produit $a \times d$ est nettement plus grand, que le produit $b \times c$; un linkage est donc à suspecter; pour s'assurer que la différence n'est pas due au hasard le χ^2 est calculé; il est égal à 3,79 ce qui indique qu'il y a à peu près 5 pour cent de chances que cette différence soit due au hasard. L'existence d'un linkage entre la forme des cheveux et la schizophrénie est possible.

Nous avons agi de la même façon pour tous les autres couples.

Pour les groupes sanguins, nous avons considéré d'abord comme des caractères séparés les antigènes A et B, qu'ils soient présents ou absents; puis nous avons considéré l'ensemble du groupe comme un seul caractère se présentant dans quatre états différents: A, B, AB, O. Nous avons agi de la même façon pour les types M, N et le facteur Rhésus.

L'INTERPRÉTATION DES χ^2 OBTENUS

Les valeurs des χ^2 que nous avons obtenus sont les suivants:

Valeurs des χ^2		Valeurs des χ^2	
Schizophrénie et:		Schizophrénie et:	
sexe	0,300	pilosité digitale	3,060
antigène A	0,041	forme des cheveux	3,793
antigène B	0,025	teinte des cheveux	0,156
groupe ABO	0,040	lobule de l'oreille	1,471
antigène M	0,912	taille de l'oreille	0,0004
antigène N	0,059	position du pavillon	1,955
type MN	0,002	yeux bleus	2,366
antigènes Cc	0,322	tourbillon	0,085
antigènes Dd	0,022	cheveux roux	0,033
antigènes Ee	0,007	curling	0,001
facteur Rhésus	0,271	longueur des doigts	0,018
PTC	2,590	handedness	0,002

Nous voyons que les χ^2 , pour les possibilités de linkage avec la pilosité digitale et la forme des cheveux, sont plus grands que 3. Ces deux linkages peuvent donc être considérés comme possibles. Les χ^2 de deux autres possibilités (PTC et yeux bleus) sont légèrement inférieurs aux chiffres limites. Nous pouvons les considérer comme frisant la limite de la possibilité, (ce

Tableau 9 - Distribution des paires selon la concordance et la discordance pour la forme des cheveux et la schizophrénie.

Fratrie N°	CC	CD	DC	DD	Nombre de sibpairs
1	4	4	5	8	21
2	3	3	3	1	10
3	4	-	-	6	10
4	3	1	3	3	10
5	1	2	1	2	6
6	1	1	2	2	6
7	1	2	1	2	6
8	-	1	1	1	3
9	1	-	-	2	3
10	1	2	-	-	3
11	1	-	-	2	3
12	1	2	-	-	3
13	1	2	-	-	3
14	1	-	-	2	3
15	-	1	1	1	3
16	1	2	-	-	3
17	1	2	-	-	3
18	1	2	-	-	3
19	1	-	2	-	3
20	1	-	-	2	3
21	1	2	-	-	3
22	1	-	-	2	3
23	1	-	-	2	3
24	1	-	-	-	1
25	-	1	-	-	1
26	-	1	-	-	1
27	1	-	-	-	1
28	1	-	-	-	1
29	-	-	-	1	1
30	-	1	-	-	1
31	1	-	-	-	1
32	-	1	-	-	1
33	-	1	-	-	1
34	1	-	-	-	1
35	-	-	-	1	1
36	-	1	-	-	1
	a 36	b 35	c 19	d 40	n 130

Tableau pour le calcul du χ^2 Schizophrénie				
Forme des cheveux	C	C	D	Total
		a (36)	b (35)	71 (a + b)
	D	c (19)	d (40)	59 (c + d)
	Total	(a + c) 55	(b + d) 75	130 (n)

$$\chi^2 = \frac{n [(ad - bc) - \frac{n}{2}]^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} = \frac{130 [(36 \cdot 40 - 35 \cdot 19 - \frac{130}{2})^2]}{71 \cdot 59 \cdot 55 \cdot 75} = 3,79$$

que les Anglais appellent « *suggestive linkage* ») d'autant plus que nous avons estimé sains des frères et sœurs de malades peut-être génétiquement schizophrènes, et que nous serions logiquement en droit d'augmenter légèrement nos χ^2 . Nous ne l'avons pas fait pour ne pas compromettre l'unité de la méthode de travail.

En nous résumant, nous avons pu établir les linkages suivants :

Possibles : schizophrénie et pilosité digitale,
schizophrénie et forme des cheveux.

Suggestive linkage : schizophrénie et PTC,
schizophrénie et yeux bleus.

S'il existe un seul gène pour la schizophrénie, localisé sur une paire chromosomique, les gènes respectifs de ces quatre caractères liés en linkage avec la schizophrénie doivent être tous localisés sur la même paire chromosomique. Si cela est vrai, *ces quatre caractères seraient liés entre eux en linkage* et si on appliquait pour eux la méthode de Penrose, on devrait trouver des χ^2 significatifs. Mais voici ci-dessous les χ^2 que nous avons obtenus pour les six possibilités de linkage entre ces quatre caractères.

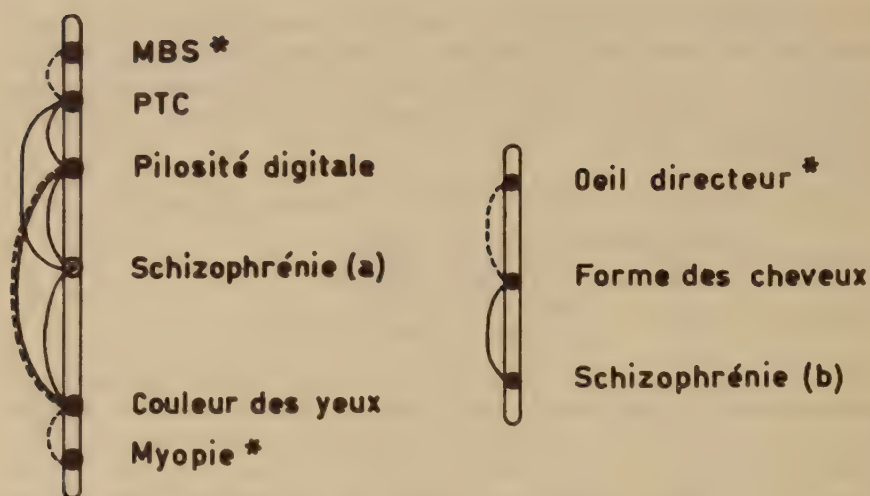
	Valeur des χ^2
Pilosité digitale et forme des cheveux	0,002
Pilosité digitale et PTC	9,273
Pilosité digitale et yeux bleus	6,329
Forme des cheveux et PTC	0,097
Forme des cheveux et yeux bleus	0,0001
Yeux bleus et PTC	0,001

Nous trouvons alors un *linkage entre pilosité digitale et PTC* et entre pilosité digitale et yeux bleus, mais non pas entre yeux bleus et PTC. La forme des cheveux en linkage avec la schizophrénie ne présente pas de liaison avec aucun de ces trois caractères. Il est donc impossible de la localiser dans le même chromosome. Il faut supposer l'existence d'un autre gène pour la schizophrénie localisé dans un autre chromosome avec le gène de la forme des cheveux.

Nous pouvons alors dessiner de la façon suivante 2 chromosomes portant 2 gènes hypothétiques pour la schizophrénie, ainsi que les marqueurs liés avec elle. Il est bien entendu qu'il s'agit simplement d'un schéma (tableau 10 page suivante).

Il n'est pas exclu qu'il y ait encore d'autres gènes pour la schizophrénie localisés sur d'autres chromosomes pour lesquels nous ne possédons pas de marqueurs. Rappelons la théorie polygénique de RÜDIN, ainsi que les 125 gènes récessifs différents de SLATER (cf. chapitre I).

Un autre problème est de savoir si, dans les 4 linkages que nous avons trouvés entre schizophrénie et marqueurs, *c'est la forme récessive ou dominante qui est liée au « gène » de la schizophrénie.*



————— Linkages mis en évidence par nous-même.

----- Linkages mis en évidence par d'autres auteurs.

Tableau 10 - Schéma de linkage de quelques marqueurs de chromosomes avec les gènes pour la schizophrénie.

Si le linkage se trouvait entre le gène dominant de ces caractères et le gène de la schizophrénie (considéré comme récessif), il faudrait que tous les schizophrènes - étant homozygotes récessifs pour la schizophrénie - fussent aussi homozygotes pour les gènes dominants de ces caractères. Le crossing-over, en déliant la schizophrénie de ces gènes dominants et en la liant avec les récessifs, donnerait des schizophrènes hétérozygotes pour les gènes de ces caractères et même de rares homozygotes récessifs. D'ailleurs, si le gène de la schizophrénie - même à l'état hétérozygote - peut donner la maladie (cf. chapitre I), il doit y avoir aussi des hétérozygotes pour les dits caractères. Vu que les homozygotes dominants et les hétérozygotes auraient le phénotype dominant, c'est à ceux-ci que devraient appartenir la plupart des schizophrènes; ceux avec le phénotype récessif (homozygotes récessifs) seraient très rares. Mais les phénotypes récessifs ne sont pas rares parmi nos schizophrènes; au contraire, ils sont plus fréquents que chez les sujets normaux. Il faut alors plutôt accepter que ce soit la forme récessive de ces caractères héréditaires qui est liée au «gène» de la schizophrénie. Si ce «gène» avait une pénétrance de 100 pour cent, si la récessivité était absolue et si le crossing-over n'existait pas, tous les schizophrènes étant homozygotes récessifs pour la maladie devraient être aussi homozygotes récessifs pour les caractères en question. Alors tous les schizophrènes devraient avoir le phé-

*) Nous n'avons pas recherché le linkage entre la schizophrénie et la myopie, l'œil directeur, l'MBS.

notype récessif des dits caractères. Mais un certain nombre d'entre eux ont le phénotype dominant, c'est-à-dire qu'ils sont soit hétérozygotes, soit homozygotes dominants pour les caractères en question. La cause de ceci serait le crossing-over et l'existence des schizophrènes hétérozygotes pour le «gène» de la schizophrénie (voir chapitre I).

Il serait intéressant de pouvoir *distinguer les schizophrènes homozygotes des schizophrènes hétérozygotes par l'examen des caractères héréditaires*. Mais il est bien évident que les résultats obtenus par notre enquête sont insuffisants pour établir cette distinction. Par exemple, reprenons les caractères PTC et pilosité digitale dont la forme négative est récessive et groupons nos schizophrènes dans les quatre groupes possibles concernant ces deux caractères. Nous obtenons les résultats suivants :

+ + 31 cas
— — 32 cas
+ — 36 cas
— + 22 cas

S'il est vrai que la schizophrénie est due à un gène récessif, les 32 schizophrènes — — sont des homozygotes pour cette maladie, la PTC et la pilosité digitale ; les 31 + + sont soit des hétérozygotes pour la schizophrénie, PTC et pilosité, soit des homozygotes pour la schizophrénie, mais hétérozygotes pour la PTC et la pilosité digitale, à cause du crossing-over. Il en est de même pour les 58 + — et — +.

Ainsi donc, nous n'avons pu détecter qu'une partie des homozygotes pour les caractères étudiés, toutes réserves gardées, bien entendu.

Examinons maintenant un autre problème : pour le linkage entre yeux bleus et pilosité digitale, pour lequel nous trouvons un χ^2 de 6,329, TAILLARD a aussi trouvé chez les normaux un chiffre significatif, soit 8,04. Mais le χ^2 pour le linkage entre pilosité digitale et PTC qui, chez nous, est très élevé, soit 9,273, chez KLOEPFER et TAILLARD n'est pas significatif. D'ailleurs, TAILLARD trouve un linkage entre PTC et lobule de l'oreille ; KLOEPFER trouve un linkage entre PTC et curling ; et les deux sont d'accord qu'il y a un linkage entre PTC et taille de l'oreille. Pour aucune de ces possibilités, nous n'avons trouvé un χ^2 significatif (voir schéma ci-contre ; tableau 11).

Ainsi nous voyons que d'autres auteurs ont trouvé un linkage entre le PTC et le lobule de l'oreille, la taille de l'oreille et le curling dans la population normale. Dans les fratries des schizophrènes, le PTC n'est lié à aucun de ces caractères, mais il est au contraire lié à la pilosité digitale, linkage mis pour la première fois en évidence.

Il ne serait guère prudent de tenter une explication de ce phénomène ; il faut nous entourer de toutes les réserves avant d'oser émettre l'hypothèse d'une *translocation chromosomique*. Celle-ci transporterait le fragment chromo-

somique portant le gène de PTC et peut-être d'autres gènes encore du chromosome où il se trouve normalement, au chromosome où le gène de la pilosité est localisé.

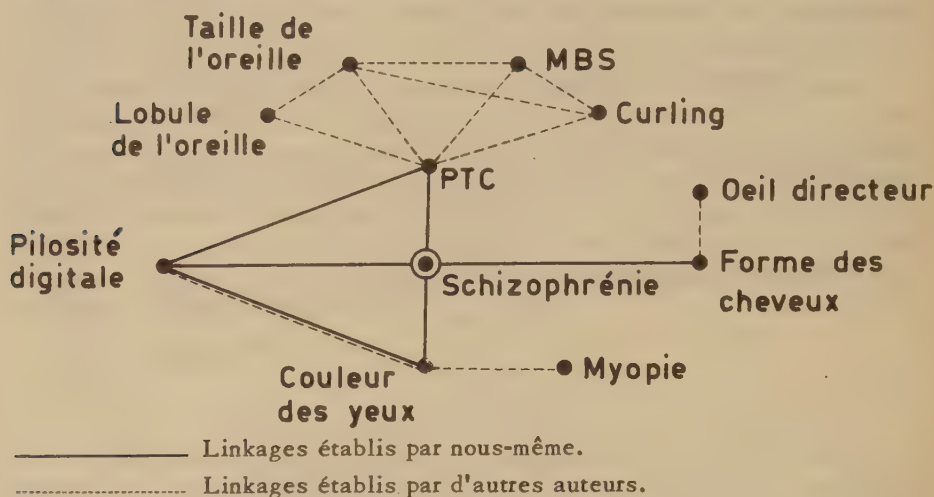


Tableau 11 - Linkages possibles entre différents marqueurs de chromosomes et le gène pour la schizophrénie.

Le phénomène des translocations chromosomiques est depuis longtemps connu et des recherches très systématiques ont été faites, surtout chez la drosophile ; dans les chromosomes des glandes salivaires de cette mouche, on a pu voir les translocations et même en produire, au moyen de rayons X. Ces translocations ont des effets très intéressants. Souvent un caractère qui suivait les lois d'une transmission autosomique devient lié au sexe à cause d'une translocation sur le chromosome X, et vice-versa. Parfois un caractère récessif devient dominant quand le segment portant son gène est translocalisé. DUBININ, par exemple, a découvert que le caractère «cubitus interruptus» localisé au chromosome IV de la drosophile où il est récessif, devient dominant en présence d'une translocation entre chromosome IV et V. GOLDSCHMIDT et GARDNER ont observé que le caractère «vestigial» qui est récessif devient plus ou moins dominant en présence d'inversions ou de translocations. C'est le phénomène de «l'effet de position» découvert par STURTEVANT en 1925. GOLDSCHMIDT a largement développé cette théorie et il a émis l'hypothèse que ce qu'on appelle en génétique courante des mutations sont des translocations ou d'autres changements dans la disposition de la substance chromatique. De même, MÜLLER, PROKOFYEWA et RAFFEL, après une recherche sur l'extrémité gauche du chromosome X de la drosophile, sont arrivés à supposer que toutes les mutations produites par les rayons X peuvent être dues à des transpositions de gènes. Suivant STERN et HEIDENTHAL, l'effet de position peut être en relation avec l'hétérochromatine adjacente, ainsi qu'avec la compétition entre gènes.

En matière de génétique humaine, les translocations chromosomiques et leurs effets ne sont pas inconnus.

PUNNET, pour expliquer le désordre observé dans quelques familles dans la transmission héréditaire de l'héméralopie, a émis l'hypothèse que le gène de cette affection est localisé à l'extrémité du chromosome X d'où une translocation sur l'extrémité d'un autosome portant le facteur inhibiteur peut avoir lieu.

SORSBY, AVERY et COCKAYNE supposent que le syndrome de Biedl-Bardet-Laurence-Moon est déterminé par deux gènes récessifs en linkage dans le même chromosome à cause d'une translocation chromosomique.

KALLMANN, SCHOENFELD et BARRERA ont décrit trois familles présentant un syndrome qui comprend diverses déficiences des gonades, associées à une anosmie, syncinésie et troubles mentaux. Ils pensent que la base génétique est une aberration chromosomique, soit une translocation de gènes du chromosome X aux autosomes.

Donc les translocations chromosomiques, aussi bien chez l'animal que chez l'homme, peuvent changer la récessivité, la dominance et le mode de transmission d'un gène et avoir des effets morbides. Les mutations malades pourraient alors être des translocations ou d'autres transformations dans la structure chromosomique.

Nous ne voulons pas par là attribuer à la translocation hypothétique du fragment portant le gène PTC sur le chromosome où se trouve le gène de la pilosité digitale la cause génétique de la schizophrénie! Cependant, il est probable que cette translocation, si elle existe, peut avoir un certain effet.

Si des recherches ultérieures par des méthodes statistiques adéquates démontrent que la translocation, que nous supposons, existe et que d'autres translocations chromosomiques sont en relation avec des maladies héréditaires, l'hypothèse de l'effet morbide de ces translocations aura une base plus solide.

RÉSUMÉ

La supposition que la schizophrénie est une maladie héréditaire localisée sur les chromosomes nous a conduit à chercher des relations entre cette maladie et des caractères héréditaires certains, sûrement localisés sur les chromosomes, les marqueurs.

Les caractères marqueurs que nous avons utilisés sont les suivants:

le sexe, les groupes, types et facteurs Rhésus du sang, la sensibilité à la PTC, la pilosité digitale, la forme et la teinte des cheveux, le lobule, la taille et la position du pavillon de l'oreille, la couleur des yeux, le tourbillon, les cheveux roux, le curling, la longueur des doigts et le handedness.

La première partie de notre travail consiste en une statistique comprenant 130 schizophrènes dont 80 démences précoces et 50 psychoses hallucinatoires chroniques. Pour les caractères PTC, pilosité digitale, couleur des yeux, curling et longueur des doigts, l'ensemble de nos schizophrènes se comporte différemment de la population normale, c'est-à-dire que la forme récessive de ces cinq caractères héréditaires est sensiblement plus fréquente chez les schizophrènes que chez les gens normaux. Il y a un décalage important entre schizophrènes et normaux en ce qui concerne ces caractères héréditaires considérés comme un ensemble. Ceci nous fait espérer que des recherches ultérieures, avec un beaucoup plus grand nombre de marqueurs, auront de nombreuses chances d'apporter des renseignements de valeurs sur le génotype de la schizophrénie.

Nous avons encore démontré que pour certains marqueurs les fréquences sont sensiblement différentes entre le groupe des démences précoces et celui des psychoses hallucinatoires chroniques.

La deuxième partie de notre travail consiste en la recherche du linkage entre ces caractères et la schizophrénie par la méthode de Penrose. Nous avons examiné 36 fratries dont chacune comprend au moins un membre schizophrène, ce qui nous a donné ainsi 80 à 130 sibpairs suivant le caractère. Les valeurs des χ^2 trouvés nous permettent de considérer les linkages schizophrénie-pilosité digitale et schizophrénie-forme des cheveux comme possibles. Les linkages schizophrénie-PTC et schizophrénie-couleur des yeux ne sont que «suggestive».

Le fait que ces quatre caractères liés à la schizophrénie (pilosité digitale, forme des cheveux, PTC et couleur des yeux) ne sont pas tous liés entre eux en linkage nous a conduit à la supposition de l'existence de deux gènes au moins pour la schizophrénie, situés sur des chromosomes différents, toutes réserves gardées bien entendu vu le caractère incertain des méthodes utilisées.

Nous avons confirmé dans ces fratries de schizophrènes le linkage entre pilosité digitale et couleur des yeux déjà mis en évidence par TAILLARD dans les fratries des gens normaux. Nous avons trouvé un χ^2 hautement significatif pour la possibilité de linkage entre pilosité digitale et PTC. Le χ^2 pour ce linkage dans les fratries de gens normaux (KLOEPFER et TAILLARD) n'est pas significatif. Ces résultats suggèrent la possibilité d'une translocation chromosomique peut-être spécifique des familles de schizophrènes.

Nous rappelons le caractère tout simplement probable de nos constatations qui ne sont que de provenance statistique. Elles ne nous permettent pas, pour le moment, d'apporter des preuves irréfutables aux hypothèses énoncées plus haut. Toutefois, si des observations semblables sont faites par d'autres chercheurs, notre recherche aura contribué à une meilleure connaissance de la génétique de la schizophrénie.

Notre matériel statistique est à la disposition de toute recherche ultérieure de ce genre.

SUMMARY

The supposition that schizophrenia is a genetically determined disease and that its causative factors are located on the chromosomes led us to an investigation of the relationship between schizophrenia and a number of hereditary traits, markers, known to be localized on the chromosomes.

The following markers were employed: sex, blood groups, blood types, Rhesus factors, sensitivity to PTC, digital pilosity, size and colour of the hair, earlobe, size and position of the external ear, eye colour, hair whorl, red-hair, curling, length of fingers, right and left handedness.

The first part of our work consists of a statistical study of 130 schizophrenics (80 cases of dementia praecox and 50 cases of chronic hallucinatory eye colour, curling, length of fingers) was found to be appreciably more frequent in schizophrenics than in normal people. We hope that further studies, involving greater numbers of markers, will uncover important information about the genotype of schizophrenia.

As regards certain of the markers, a considerable difference was noted between the two groups (dementia praecox and chronic hallucinatory psychosis).

The second part of our work was devoted to the search for linkage between the individual markers and schizophrenia, the Penrose method being used. Thirty six sibships, each including at least one schizophrenic, were studied; the number of sibpairs obtained was from 80 to 130, varying with the marker employed. A highly significant χ^2 was found with none of the markers, but linkages of schizophrenia with digital pilosity and with hair shape are possible, and linkages with PTC and with eye colour suggestive.

The fact that these four traits linked to schizophrenia (digital pilosity, hair shape, PTC and eye color) are not all associated among themselves in linkage, has led us to suppose (with reservation, of course, because of the

uncertain quality of the study methods employed), the existence for schizophrenia of at least two genes situated on different chromosomes.

We have confirmed in the siblings of schizophrenics the linkage between digital pilosity and eye colour, this already having been demonstrated by TAILLARD in the siblings of normal people. In addition, we found a highly significant χ^2 for the possibility of linkage between digital pilosity and PTC. The χ^2 for this linkage in the siblings of normal people (KLOEPFER and TAILLARD) is not significant. These results suggest the possibility of a chromosomal translocation, which is perhaps specific for schizophrenic families.

We would like to stress the fact that our findings, because of their statistical origin, provide no irrefutable proof of the above mentioned hypothesis. We hope however that if supplemented by similar studies by other researchers our work will contribute to a better understanding of the genetics of schizophrenia.

Our statistical material is available for any future research of this type.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Annahme, dass die Schizophrenie eine in den Chromosomen lokalisierte, vererbare Krankheit sei, hat uns dazu geführt, Beziehungen zwischen dieser Krankheit und den sogenannten Chromosomen-Markierungsmerkmalen zu suchen.

Wir benützten folgende Merkmale: Geschlecht, Blutgruppen mit den Typen und Rhesus-Faktoren, PTC-Geschmacksprobe, Fingerbehaartheit, Haarform und -Farbe, Ohrläppchen, Augenfarbe, Haarwirbel, rote Haare, Curling, Länge der Finger und Rechts- oder Linkshändigkeit.

Der erste Teil unserer Arbeit betrifft eine Statistik über 130 Schizophrene, von welchen 80 Dementia praecox und 50 chronische halluzinatorische Psychosen aufwiesen. Was die PTC-Geschmacksprobe, Fingerbehaartheit, Augenfarbe, Curling und Länge der Finger anbetrifft, so unterscheidet sich die Gesamtzahl unserer Schizophrenen von der normalen Bevölkerung, indem die rezessive Form dieser fünf Erbcharaktere bei den Schizophrenen bedeutend häufiger vorkommt als bei den Normalen. Es besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen Schizophrenen und Normalen, wenn man diese Erbcharaktere in ihrer Gesamtheit betrachtet. Dies lässt uns hoffen, dass spätere Forschungen mit einer weit grösseren Anzahl von Markierungsmerkmalen besser in der Lage sein werden, uns wertvolle Angaben über den Genotypus der Schizophrenie auszusagen.

Wir konnten ausserdem zeigen, dass die Häufigkeit gewisser Markierungsmale bei der Dementia praecox-Gruppe von derjenigen der chronischen halluzinatorischen Psychosen deutlich abweicht.

Der zweite Teil unserer Arbeit befasst sich mit der Erforschung der Koppelung zwischen den Markierungsmerkmalen und der Schizophrenie mittels der Penrose-Methode. Wir haben Geschwister aus 36 Familien, welche wenigstens je ein schizophrener Glied aufweisen, untersucht. Sie lieferten uns je nach Merkmal 80 bis 130 Geschwisterpaare. In keinem Fall war der χ^2 -Wert hoch signifikant. Koppelungen zwischen Schizophrenie und Fingerbehaartheit sowie Schizophrenie und Haarform können als möglich erachtet werden. Die Koppelungen zwischen Schizophrenie und PTC-Geschmacksprobe, Schizophrenie und Augenfarbe sind unsicher.

Die Tatsache, dass diese vier mit der Schizophrenie verbundenen Charaktere (Fingerbehaartheit, Haarform, PTC-Geschmacksprobe und Augenfarbe) nicht alle durch Koppelung untereinander verbunden sind, hat uns zur Annahme von wenigstens zwei für die Schizophrenie verantwortlichen Genen geführt, welche in verschiedenen Chromosomen gelagert sind. Diese Aussagen gelten unter Vorbehalt der Unsicherheit der angewandten Untersuchungsmethoden.

Wir konnten in diesen Schizophrenie-Geschwisterfamilien die Koppelung zwischen Fingerbehaartheit und Augenfarbe, welche schon von TAILLARD in Geschwisterfamilien von Normalen hervorgehoben wurde, bestätigen. Wir fanden für Koppelung zwischen Fingerbehaartheit und PTC-Geschmacksprobe einen hoch-signifikanten χ^2 -Wert. Der χ^2 -Wert für die gleiche Koppelung in Geschwisterfamilien von Normalen war nicht signifikant. Diese Ergebnisse deuten auf die Möglichkeit einer Chromosomentranslokation, welche vielleicht für Schizophrenie-Familien spezifisch sein könnte.

Unsere Feststellungen haben vorerst nur einen gewissen statistisch belegten Wahrscheinlichkeitsgrad. Sie bieten uns jedoch für den Augenblick keine unwiderlegbaren Beweise für die oben erwähnten Hypothesen. Sollten hingegen ähnliche Beobachtungen durch andere Forscher unternommen werden, so wird unsere Untersuchung zu einer besseren Kenntnis der Genetik der Schizophrenie beigetragen haben.

Unser statistisches Material steht allen weiteren Forschungen dieser Art zur Verfügung.

BIBLIOGRAPHIE

- BARRET, A. M.: Heredity relations in schizophrenia (New-York, 1928).
BERNSTEIN, F.: Zur Grundlegung der Chromosomentheorie der Vererbung beim Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Blutgruppen. Z. indukt. Abstamm.-u. Vererb.-Lehre, 57, 113, 1931.

- BERNSTEIN, M.E.: The middigital hair genes, their inheritance and distribution among the white race. *J. Hered.*, 40, 127, 1949.
- BERNSTEIN, M.M. et B.S. BURKS: The incidence and Mendelian transmission of mid-digital hair in man. *J. Hered.*, 33, 45, 1942.
- BETZ, B.J.: Somatology of the schizophrenic patient. *Hum. Biol.*, 14, 21, 192, 1942.
- BLEULER, M.: A contribution to the problem of heredity among schizophrenics. *J. nerv. ment. Dis.*, 74, 393, 1931.
- : Krankheitsverlauf, Persönlichkeit und Verwandtschaft Schizophrener und ihre gegenseitigen Beziehungen. Leipzig, G. Thieme, 1941.
- : Schizophrenes und endocrines Krankheitsgeschehen. *Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch.*, 18, 405, 1943.
- : Endokrinologische Psychiatrie. Stuttgart, G. Thieme Verlag, 1954.
- BOTZSTEJN, C.: Zur Kenntnis der Geschmacksblindheit gegenüber Phenylthiocarbamid (PTC) in der Zürcher Bevölkerung und deren Erbgang. *Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch.*, 17, 109, 1942.
- BOWMAN, K.M. et A.F. RAYMOND: Physical findings in schizophrenia. *J. Psychiat.*, 8, 901, 1929.
- BOYD, W.C. et L.J. BOYD: Data for testing the genetic linkage on 500 pairs of sibs. *Ann. Eugen.*, 11, 1, 1937.
- BURKS, B. et H. WYANDT: Oval blood cells in human subjects tested for linkage with taste for PTC, mid-digital hair, hair color, A-B agglutinogens and sex. *Genetics*, 26, 223, 1941.
- CHAMBERLAIN, H.D.: The inheritance of left-handedness. *J. Hered.*, 19, 557, 1929.
- DANFORTH, C.H.: Distribution of hair on the digits in man. *Amer. J. Physic. Anthropol.*, 4, 189, 1921.
- DIDE, M. et L. CHENAIS: Recherches urologiques et hématologiques dans la démence précoce. *Ann. méd. Psychol.*, 16, 404, 1902.
- DUBININ, N.P.: A new type of position effect. *Inst. Biol. Exp. USSR*, 1936, 5.
- ESSEN-MÖLLER, E.: Psychiatrische Untersuchungen an einer Serie von Zwillingen. Copenhagen, Munksgaard, 1941.
- : The concept of Schizoidia. *Mschr. Psychiat. Neurol.*, 112, 258, 1946.
- FINN, R.: The eosinophil count in health and mental disease. Copenhagen, Munksgaard, 1947.
- FINNEY, D.J.: The detection of linkage. *Ann. Eugen.*, 10, 171, 1940.
- : The detection of linkage. *Ann. Eugen.*, 11, 10, 1941 a.
- : Incomplete parental testing. *Ann. Eugen.*, 11, 115, 1941 b.
- FISHER, R.A.: The detection of linkage with dominant abnormalities. *Ann. Eugen.*, 6, 187, 1935 a.
- : The detection of linkage with recessive abnormalities. *Ann. Eugen.*, 6, 339, 1935 b.
- : Tests of significance applied to Haldane's data on partial sex linkage. *Ann. Eugen.*, 7, 87, 1936.
- FRANCESCHETTI, A.: De l'importance des facteurs héréditaires en tant que marqueurs de chromosomes. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 63, 219, 1949.
- GARRONE, G., P. SCHIFFERLI et G. VOLDET: Elimination urinaire des hormones

- stéroïdes chez les schizophrènes. Schweiz. med. Wschr., 33, 1065, 1957.
- GATES, R.R.: Human Genetics. New-York, Macmillan, 1946.
- : Genetic linkage in man. Cambridge Mass. 1954.
- GEDDA, L.: Studio dei Gemelli. Ed. Orizzonte Medico, Rome, 1951.
- GEORGI, F. et E. FELS: Follikelhormonbestimmungen im Harn schizophrener Frauen, Z. Neurol., 147, 746, 1933.
- GOLDSCHMIDT, R.B.: Physiological Genetics. New-York, McGraw-Hill, 1938.
- GOTTSCHICK, J.: Erbliche Unterschiede der Geschmacksempfindungen auf p. Athoxyphenolthioharnstoff. Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre, 21, 254, 1937.
- GUYÉNOT, E.: Quelques difficultés rencontrées dans l'étude de l'hérédité humaine. Actes Soc. Helv. Sc. Nat., 120e assemblée, Locarno, 57-70, 1940.
- HÄGLER, K.: Anthropologische Studie über die Bewohner des Taretsch, eines alpinen Hochtals im Kanton Graubünden (Schweiz). Arch. J. Klaus-Stift., 16, 1-224, 1941.
- HALDANE, J.S.: Methods for detection of autosomal linkage in man. Ann. Eugen., 6, 26, 1934.
- : A search for incomplete sex linkage in man. Ann. Eugen., 7, 28, 1936.
- : The association of characters as a result of inbreeding and linkage. Ann. Eugen., 15, 15, 1949.
- HALPERIN, S.L.: An application of Penrose's method for the detection of genetic linkage in graded human characters. J. Hered., 30, 504, 1939.
- HEILEMANN, H.: cité par FINN.
- HEMPHILL, R.E. et M. REISS: Perspectives in the endocrinology and pathophysiology of mental disturbances. In «Perspectives in Neuropsychiatry», p. 115, 1950.
- HOAGLAND, H.: Metabolic and physiologic disturbances in the psychoses. Ch. 26 in «Biology of Mental Health and Disease», New-York, Hoeber, 1952.
- HOGBEN, L.T.: The detection of linkage in human families. Proc. Roy. Soc. B., 114, 340, 1934.
- HOGBEN, L.T. et R. POLLACK: A contribution to the relation of the gene loci involved in the isoagglutinin reaction, taste blindness, Friedreich's ataxia and mayor brachydactyly in man. J. Genet., 31, 353, 1935.
- HOSKINS, R.G.: The biology of schizophrenia. New-York, Norton, 1946.
- HOSKINS, R.G. et F.H. SLEEPER: Endocrine studies in dementia praecox. Endocrinol., 13, 245, 1929.
- KALLMANN, F.J.: The genetics of schizophrenia. New-York, Augustin, 1938.
- : The operation of genetic factors in the pathogenesis of mental disorders. N.Y. St. J. Med., 41, 1352, 1941.
- : The genetic theory of schizophrenia. Amer. J. Psychiat., 103, 309, 1946.
- : Applicability of modern genetic concepts in the management of schizophrenia. J. Hered., 39, 339, 1948.
- : The genetics of psychoses and analysis of 1232 twin index families. Amer. J. hum. Genet., 2, 385, 1950.
- : Genetic aspects of psychoses. Ch. 19 in «The Biology of Mental Health and Disease», New-York, Hoeber, 1952.
- : Heredity in health and mental disorder. New-York, Norton, 1953.
- KALLMANN, F.J. et S.E. BARRERA: The heredoconstitutional mechanisms of predisposition and resistance to schizophrenia. Amer. J. Psychiat., 98, 544, 1942.

- KALLMANN, F.J., W.A. SCHOENFELD et S.E. BARRERA: The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Amer. J. ment. Defic.*, 48, 203, 1944.
- KLINE, N.S. et A.N. OPPENHEIM: Constitutional factors in the prognosis of schizophrenia. *Amer. J. Psychiat.*, 108, 909, 1952.
- KLOEPFER, H.W.: An investigation of 171 possible linkage relationships in man. *Ann. Eugen.*, 13, 35-71, 1946/47.
- KOLLMANN, D.: Die statistischen Erhebungen über die Farbe der Augen, der Haare und der Haut in den Schulen der Schweiz. *Nouv. Mém. Soc. Helv. Sc. Nat.*, 1883, 28.
- KOMAI, T.: Statistique sur le tourbillon des cheveux. Cité par RUTIL.
- LEE, B.F.: A genetic analysis of taste deficiency in the American negro. *Ohio J. Sci.*, 34, 337, 1934.
- LINGJAERDE, O.: Investigations of the basal metabolism in schizophrenics, effects of thyroid treatment. *Acta Psychiat. (Copenhagen)*, 8, 573, 1933.
- LINGJAERDE, O. et K.F. STOA: Urinary excretion of 17-ketosteroids in schizophrenia. *Norske Laege forening*, 69, 181, 1949.
- LUXEMBURGER, H.: Psychiatrisch-neurologische Zwillingspathologie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 56, 145, 1930.
- : Untersuchungen an schizophrenen Zwillingen und ihren Geschwistern zur Prüfung der Realität von Manifestationsschwankungen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 154, 351, 1935.
- MCCARTNEY, J.L.: Dementia praecox as an endocrinopathy with clinical autopsy reports. *Endocrinol.*, 13, 73, 1929.
- MORGAN, T.H.: The role of the environment in the realization of a sex-linked Mendelian character in *Drosophila*. *Amer. Nat.*, 49, 385, 1915.
- : The Theory of the Gene. Yale Univers. Press, pp. 343, 1926.
- MOULLEC, J.: Techniques de détermination des groupes sanguins appliquées à la transfusion. Paris, Masson, 1949.
- MÜLLER, A.J., A. PROKOFYEW et D. RAFFEL: Minute intergenic rearrangement as cause of apparent « gene mutation ». *Nature*, 135, 1, 1935.
- MUTRUX, S. et B. GLASSON: Etude des cholinestérases du sang et du liquide céphalo-rachidien dans différents syndromes psychiatriques. *Mschr. Psychiat. Neurol.*, 114, 20, 1947.
- NEEL, J.V.: The detection of the genetic carriers of inherited disease. Ch. 3 in « Clinical Genetics » de Sorbsy, A., London, Butterworth, 1953.
- PARKER, G.H.: Dementia praecox in identical twins. *J. nerv. ment. Dis.*, 63, 135, 1926.
- PARR, L.W.: Taste blindness and race. *J. Hered.*, 25, 187, 1934.
- PATZIG, B.: Die Pathogenese der Schizophrenie - ein genetisches Problem. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre*, 24, 648, 1940.
- PENROSE, L.S.: The detection of autosomal linkage in data which consist of pairs of brothers and sisters of unspecified parentage. *Ann. Eugen.*, 6, 133, 1935.
- : Genetic linkage in graded human characters. *Ann. Eugen.*, 8, 233, 1938.
- : A further note on the sib-pair linkage method. *Ann. Eugen.*, 13, 25, 1946.
- : Research methods in human genetics. *Congrès Internat. Psychiat. VI Paris.*

- Paris, Hermann, 1950.
- : The general purpose sib-pair linkage test. *Ann. Eugen.*, 18, 120, 1953.
- PLATTNER, W.: Körperbauuntersuchungen bei Schizophrenen. Arch. Klaus-Stift., Vererb.-Forsch., 7, 1, 1932.
- POLL, H.: Dactylographische Geschlechtsunterschiede bei Schizophrenen. *Msschr. Psychiat. Neurol.*, 91, 66, 1935.
- PUNNET, R.C.: An ocular Mendelian puzzle. *Trans. ophthal. Soc. U.K.*, 53, 9, 1933.
- QUASTEL, J.A. et W.T. WALES: Faulty detoxication in schizophrenia. *Lancet*, 238, 402, 1940.
- REES, W.L.: Physical constitution, neurosis and psychosis. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 37, 635, 1944.
- RIDELL, W.J.B.: Studies in the classification of the eye colour. *Ann. Eugen.*, 11, 245-257, 1941/42.
- RIFE, D.C.: Genetic studies of monozygotic twins. *J. Hered.*, 24, 339-345, 406-414, 443-446, 1933.
- RIKIMURU, J.: A study of «taste-blindness». *Jap. J. Psychol.*, 9, 11, 1934.
- ROSANOFF, A.J., L.M. HANDY, I.R. PLESSET et S. BRUSH: The etiology of so-called schizophrenic psychoses with special reference to their occurrence in twins. *Amer. J. Psychiat.*, 91, 247-286, 1934. Cité par L. Gedda, p. 949.
- ROUTIL, R.: Ein Beitrag zum Erbstudium des menschlichen Haarkleides. *Z. Rassenk.*, 9, 48, 1939.
- RÜDIN, E.: Zur Vererbung und Neuentstehung der Dementia Praecox. Berlin, J. Springer, 1916.
- SJÖGREN, T.: Genetic-statistical and psychiatric investigations of a West Swedish population. *Acta psychiat. et neurol. Suppl.* 52, Copenhagen, 1948.
- SLATER, E.: Genetics in psychiatry. *J. ment. Sci.*, 90, 17, 1944.
- : Psychiatry. Ch. 3 in «Clinical Genetics» de Sorsby, A. London, Butterworth, 1953a.
- : Psychotic and neurotic illness in twins. London, Her Mag. Stat. office, 1953b.
- SNYDER, L.H.: The linkage relations of the blood groups. *Z. Immun.-Forsch.*, 49, 464, 1926.
- SNYDER, L.H., R.C. BAXTER et A.W. KNISELY: The linkage relations of the blood groups, the blood types and taste deficiency to PTC. *J. Hered.*, 32, 22, 1941.
- SNYDER, L.H. et D.F. DAVIDSON: The inheritance of taste deficiency to di-phenyl-guanidine. *Eugen. News*, 22, 1, 1937.
- SORSBY, A., H. AVERY et E.A. COCKAYNE: Obesity, hypogenitalism, mental retardation, polydactyly, and retinal pigmentation. *Quart. J. Med.*, 33, 51, 1939.
- STERN, C. et G. HEIDENTHAL: Materials for the study of the position effect of normal and mutant genes. *Proc. nat. Acad. Sci.*, 30, 1937, 1944.
- STURTEVANT, A.H.: A new inherited character in man. *Proc. nat. Acad. Sci.*, 26, 100, 1940.
- TAILLARD, W.: Le linkage autosomique chez l'homme. Thèse de Genève, 1951. *Acta genet.*, 2, 193, 1951.
- THOMAS, J.C. et J.C. HEWITT: Blood groups in health and in mental disease. *J. ment. Sci.*, 85, 667, 1939.

- TISSERAND, M.: Etude statistique de la coloration des téguments et de leurs annexes chez 4000 adultes parisiens. Bull. Soc. Anthropol., 2, 10e série, Paris 1951.
- VOLDET, G., G. GARRONE et P. SCHIFFERLI: Le test de Quick à l'acide hippurique et les épreuves protidiques sériques aspécifiques dans quelques psychoses. Schweiz. med. Wschr., 83, 427, 1953.
- WIENER, A.S.: Method of measuring linkage in human genetics with special reference to blood groups. Genetics, 17, 335, 1932.
- WIMMER, A.: Sur la transmission héréditaire des maladies mentales. Encéphale, 17, 129, 1922.
- YORSHIS, M. et J. GOTTLIEB: The genetic relationship of blood groups and schizophrenia. Amer. J. Psychiat., 13, 1285, 1934.

